



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE ANTRASİKLİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTEYE KARŞI DEKSRAZOKSAN'IN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nazmiye TÜRKER

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE ANTRASİKLİN
KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTEYE
KARŞI DEKSRAZOKSAN'IN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nazmiye TÜRKER

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çocukluk çağı kanserlerinde Antrasiklin kullanımına bağı gelişen kardiyotoksisiteye karşı Deksraksozan'ın değeriendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değeriilere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 27.11.2020 tarihinde, İ10-618-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nazmiye TÜRKER

Tarih:

İmza:

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Nazmiye Türker	Sınav tarihi: 10 /10 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Çocukluk Çağı Kanserlerinde Antrasiklin Kullanımına Bağlı Gelişen Kardiyotoksisiteye Karşı Dekssrazoksan'ın Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Emel CABİ ÜNAL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hem hekimlik hem de etik değerler adına çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Tayfun UÇAR olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin oluşmasında büyük emeği geçen, her konuda desteğinin gördüğüm, çalıştığımız süreçte zaman, emek ve sabrını esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı üyesi, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ'a,

Tezimde yardımcı danışmanım olan ve bu süreçte emek ve sabrını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Tayfun UÇAR'a,

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Emel CABİ ÜNAL'a,

Asistanlığım süresince yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım eşkıdemlerime, asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum başta Çocuk Onkoloji ve Çocuk Kardiyoloji kliniğinde yer alan uzman abla ve abilerim olmak üzere, hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Beni bugünlere getiren, hayattaki en büyük şansım, her koşulda destekçim, her daim yanımda olduklarını bildiğim biricik ailem; annem Nuray TÜRKER, babam Ramazan TÜRKER ve babaannem Nazmiye TÜRKER'e,

Adaleti karşısında hayran olduğum, kardeşim Yusuf TÜRKER'e,

Son olarak sevgisiyle içimi ısıtan, her derdimi paylaşan yol arkadaşım Yaşar KUMRU'ya,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nazmiye TÜRKER

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii

1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Antrasiklinler	10
4.1.1. Doksorubisin	11
4.2. Kardiyotoksisite	13
4.2.1. Kardiyotoksisitenin Patofizyolojisi	17
4.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri	18
4.2.1.2. Topoizomeraz 2β	20
4.2.1.3. Mitokondriyal DNA	21
4.2.1.4. Ca ⁺² homeostazı	22
4.2.1.5. Proinflamatuvar sitokinler	23
4.2.2. Kardiyotoksisitenin Tespitinde Biyokimyasal Belirteçler	23
4.2.3. Kardiyotoksisitenin Belirlenmesi İçin Görüntüleme	26
4.2.3.1. Elektrokardiyografi	27
4.2.3.2. Ekokardiyografi	27
4.2.3.3. Kontrast Radyonüklid Anjiyografi	28
4.2.3.4. Endomiyokardiyal Biyopsi	29
4.2.3.5. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans	29
4.3. Kardiyoprotektif Tedavi Arayışı	30
4.3.1. Dekssrazoksan	33
4.3.1.1. DEX Biyokimyasal Yapısı	34
4.4. Kardiyotoksisite Tedavisi	37

5. GEREÇ VE YÖNTEM	38
5.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem	38
5.2. Araştırmanın Deseni	38
5.3. İstatistiksel Analiz	40
6. BULGULAR	41
7. TARTIŞMA	53
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
9. KAYNAKLAR	69
10. EKLER	97
Ek-1: Hasta İzlem Formu	97



SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	: Avrupa Birliği
ACC	: American College of Cardiology
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
Ac-SDKP	: N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin
AHA	: American Heart Association
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AMI	: Akut Miyokard enfaktüs
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BNP	: B tipi Natriüretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CBR1	: Tip 1 Karbonil Redüktaz
CBR3	: Tip 3 Karbonil Redüktaz
CHMP	: Committee for Medicinal Products for Human Use
CO	: Karbonmonoksit
CoQ 10	: Koenzim Q10
cTnI	: Kardiyak Troponinler I
cTnT	: Kardiyak Troponinler T
DEX	: Deksraksoksan
DHOase	: Dihidroorotaz
DHPase	: Dihidropirimidinaz
DKMP	: Dilate Kardiyomiyopati
DOX	: Doksorubisin
E/A	: Erken doluş velositesi/Geç doluş velositesi
E/e'	: Erken mitral içeakım hızı/erken diyastolik mitral annüler hız
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EP	: Avrupa Komisyonu

EPO	: Eritropoietin
FAC	: Florourasil, DOX ve Siklofosfamid
FDA	: Food and Drug Administration
Fe	: Demir
Gal	: Galektin
GDF-15	: Growth differentiation factor-15
GLS	: Global longitudinal strain
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HO-1	: Oksijenaz 1
ICCC	: International Classification of Childhood Cancer
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMP	: Kardiyomiyopati
KMR	: Kardiyovasküler Manyetik Rezonans
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
KY	: Kalp Yetmezliği
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MnSOD	: Süperoksit Dismutaz 2
MPO	: Miyeloperoksidaz
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
NADPH	: Dehidrojenaz ve Ksantin Oksidaz
nDNA	: Nükleer DNA
NIH	: National Cancer Institute
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NRG	: Nörogulin
NT-proBNP	: N-terminal pro-BNP
PGF	: Plasental growth faktör
PPAR	: Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör
QUANTEC	: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
ROS	: Reaktif oksijen türleri

sFlt-1	: Tirozin Kinaz-1
SOD	: Süperoksit dizmutaz
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
T-ALL	: T hücreli ALL
TNF-a	: Tümör nekroz faktörü a
Top	: Topoizomeraz
Top2	: Topoizomeraz 2
VEGF	: Vasküler Endotelyal büyüme faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Ükelere göre tahmini Çocukluk çağı kanseri 5 yıllık sağ kalım oranları	9
Şekil 2:	En sık kullanılan antrasiklinler	10
Şekil 3:	Doxorubisin'in semikinon molekülüne dönüşümü,elektron taşıma zinciri üzerine etkisi ve serbest radikal oluşumu	19
Şekil 4:	Antrasiklinlerin hızlı çoğalan kanser hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde Top2 inhibisyonu aracılığıyla hücre hasar ve ölüm mekanizması	21
Şekil 5:	Doksorubisin'in kardiyolipin ve mitokondriyal DNA ile etkileşimi, serbest oksijen radikali oluşumu ve Oksijenli solunum zincirini inhibe ederek akut ve kronik kardiyotoksisitenin oluş mekanizması	22
Şekil 6:	DEX Metabolizması: Aktif metaboliti olan ADR-925'e dönüşüm yolağı	35
Şekil 7:	DEX'in topoizomerez 2 inhibisyonu ve ADR 925'in Fe şelasyonu sağlayan etki mekanizması	35
Şekil 8:	DEX+Antrasiklin alanlarla sadece Antrasiklin alan hastaların cinsiyet dağılımları.....	41
Şekil 9:	DEX + Antrasiklin alanlarla sadece Antrasiklin alan hastaların EF dağılımları.....	46
Şekil 10:	DEX alan hastalarda ve Antrasiklin alan hastalarda Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerleri	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Doksorubisine Göre Çeşitli Antrasiklinlerin Eşdeğerlik Oranları.....	12
Tablo 2:	DEX + Antrasiklin alan grup ile sadece Antrasiklin alan grubun demografik özelliklerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 3:	DEX+Antrasiklin alanlarla sadece Antrasiklin alan hastaların bazal EF değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4:	DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların tanı takip özellikleri	43
Tablo 5:	DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların relaps süre, ex olma süre, siklofosfamid dozu, RT dozu, izlem ay karşılaştırmaları	44
Tablo 6:	DEX alan hastalarda ve Antrasiklin alan hastalarda ayrı ayrı Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 7:	DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastalarda kardiyak disfonksiyon gelişme oranlarının karşılaştırılması	45
Tablo 8:	EF değeri % 50'nin altında olan hastalarda (11 hasta) EF, NT-proBNP ve Troponin değerleri	46
Tablo 9:	DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Antrasiklin sonrası özellikleri.....	46
Tablo 10:	Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların karşılaştırmaları	47
Tablo 11:	Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların Antrasiklin dozlarının <250 mg/m ² ve >250 mg/m ² olma oranlarının karşılaştırması	48
Tablo 12:	Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların cinsiyet karşılaştırması	48
Tablo 13:	Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların yaş gruplarının karşılaştırılması.....	49

Tablo 14: Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların karşılaştırmaları	49
Tablo 15: DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastalarda ex olanlarda karşılaştırmalar	50
Tablo 16: DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastalarda ex olanlarda karşılaştırmalar	51
Tablo 17: Ex olmaya etkili risk faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi	51



1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Çocukluk çağı kanserleri erişkinlere kıyasla nadir görülmekle birlikte tedaviye %80'in üzerinde sağ kalım oranları ile cevap verirler. Kanserden kurtulmuş, uzun süre hastalıksız yaşam olanağına kavuşan çocukların en önemli sağlık problemi, tedavinin geç dönem yan etkileridir. Hematolojik ve solid kanserlerin tedavisinde %60'a yakın Antrasiklin grubu kemoterapitik ilaçlar uzun süredir başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak Antrasiklin grubu ilaçların ciddi kardiyotoksik etkileri iyi bilinmektedir. Uzun süreli izlemlerde Kardiyovasküler hastalıklar, birincil kanserlerin önüne geçerek çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda ilk sırada yer alarak morbiditenin ve mortalite en önemli sebebi haline gelmiştir. Deksraksozan antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlemek için FDA tarafından onaylanmış tek ilaç olarak kliniğimizde, Deksraksozan'ın etkinliğini görmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalında Antrasiklin grubu kemoterapi ve kardiyoprotektif amaçlı Deksraksozan alan çocuklar ile yalnızca Antrasiklin alan 0-18 yaş arası kanserli çocuklar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları Antrasiklin dozları geriye dönük olarak incelendi. Antrasiklin ve Deksraksozan alan grup ile sadece Antrasiklin alan hastaların kardiyak fonksiyonları EKO ile değerlendirildi. Bazı hastalarda çalışılmış olan NT-proBNP ve Troponin değerleri de kaydedildi.

Bulgular: Deksraksozan (DEX) ile Antrasiklin alan grup 55 hastadan oluşurken %50.9'u kız, %49.1'i erkekti. Sadece Antrasiklin alan grupta 87 hasta mevcutken, %48.3'ü kız ve %51.7'si erkekti. DEX ile Antrasiklin alan grupta yaş ortalaması 98.42 ay iken, sadece Antrasiklin alan grupta 105.75 ay idi. DEX ile Antrasiklin alan grubun %29.1'i Lenfoma, %14.5'i Ewing sarkom, %12.7'si osteosarkom, %12.7'si Lösemi, %9.1'i Nöroblastom, %9.1'i hepatoblastom, %7.3'ü Willm's tümörü, %3.6'sı ATRT, %1.8'i sinoviyal sarkom ile takip edilirken; sadece Antrasiklin alan grubun %20.7'si Lenfoma, %15'i Ewing sarkom, %17'si osteosarkom, %14'ü Lösemi, %9'u Nöroblastom, %5'i hepatoblastom, %7'si Willm's tümörü, %1'i ATRT, %1'i sinoviyal sarkom idi. DEX ile Antrasiklin alan grup ile sadece Antrasiklin alan grubun Antrasiklin öncesi bakılan EF değerleri normaldi. DEX ile Antrasiklin alan gruptaki hiçbir hastada kardiyak disfonksiyon gelişmezken, sadece Antrasiklin alan gruptaki 11 (%12.6) hastada kardiyak disfonksiyon gelişti. Kardiyak disfonksiyon gelişen 11 hastanın 6 (%54.5)'si ölmüştü. DEX ile Antrasiklin alan grup ile

sadece Antrasiklin alan grup arasında kardiyak fonksiyonların korunması açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Sonuç: Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olan Antrasiklin kaynaklı gelişen kardiyak disfonksiyonu, Dekrazoksan oldukça başarılı bir şekilde önlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlar, Antrasiklin kardiyotoksisitesi, EKO, Deksrazoksan



2. ABSTRACT

Objective: Although childhood cancers are rare compared to adults, they respond to treatment with a survival rate of over 80%. The most important health problem of children who are free of cancer and have the opportunity to live without disease for a long time is the late side effects of the treatment. In the treatment of hematological and solid cancers, nearly 60% of anthracycline group chemotherapeutic drugs have been used successfully for a long time. However, serious cardiotoxic effects of anthracycline group drugs are well known. Cardiovascular diseases have become the most important cause of morbidity and mortality in long-term follow-ups, taking the first place among survivors of childhood cancers, surpassing primary cancers. We aimed to see the efficacy of Dexrazoxan in our clinic as the only FDA-approved drug to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity.

Materials and Methods: Children who received Anthracycline group chemotherapy and Dexrazoxan for cardioprotective purposes and children with cancer aged 0-18 years who received only Anthracycline were included in the study at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Oncology. The demographic characteristics of the patients and the anthracycline doses they received were examined retrospectively. Cardiac functions of the patients receiving Anthracycline and Dexrazoxane and the patients receiving only Anthracycline were evaluated by ECHO.

Results: The group receiving DEX and Anthracycline consisted of 55 patients, with 50.9% female and 49.1% male. There were 87 patients in the anthracycline group alone, 48.3% of whom were girls and 51.7% were boys. While the mean age was 98.42 months in the group receiving DEX and Anthracycline, it was 105.75 months in the group receiving only Anthracycline. In the group receiving DEX and Anthracycline, 29.1% Lymphoma, 14.5% Ewing sarcoma, 12.7% osteosarcoma, 12.7% Leukemia, 9.1% Neuroblastoma, 9.1% hepatoblastoma, 7.3% Willm's tumor 3.6 were followed up with ATRT and 1.8% with synovial sarcoma; In the Anthracycline group only, 20.7% Lymphoma, 15% Ewing sarcoma, 17% osteosarcoma, 14% Leukemia, 9% Neuroblastoma, 5% hepatoblastoma, 7% Willm's tumor, 1% 1% were ATRT, 1% were synovial sarcoma. The EF values of the group that received Anthracycline with DEX and the group that received only Anthracycline were normal before Anthracycline. While none of the patients in the DEX and Anthracycline group developed cardiac dysfunction, cardiac dysfunction developed in 11 (12.6%) patients in the Anthracycline group only. Of the 11 patients who developed cardiac dysfunction, 6 (54.5%)

died. A significant difference was found between the group receiving DEX and Anthracycline and the group receiving only Anthracycline in terms of preservation of cardiac functions.

Conclusion: Anthracycline-induced cardiac dysfunction, which is one of the most important causes of mortality and morbidity in childhood cancer survivors, is successfully prevented by Dekrazoxan.

Keywords: Childhood cancers, childhood cancer survivors, Anthracycline cardiotoxicity, ECHO, Dexrazoxan



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri, son on yıllar içinde çok daha yoğun tedavi yöntemleri ve destek tedavileri sayesinde, oldukça yüksek yaşam oranlarına ulaşmıştır ve erişkinlere kıyasla daha nadir görülmektedir.

Her yıl ülkemizde 3000'in üzerinde çocuk kanser tanısı almaktadır, Dünya'da ise bu sayı 300.000'in üzerindedir. En sık 5 yaş altında ve 10-15 yaş arasında görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %30'unu Lösemiler oluşturmakla birlikte, Lenfomalar ve Merkezi Sinir Sistemi tümörleri de en sık görülenlerdendir. Daha nadir görülmekle birlikte Nöroblastom, Willm's tümörü, yumuşak doku sarkomları, kemik, deri, göz ve karaciğer tümörleri de karşımıza çıkmaktadır. Çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzun olması, tedavi başarısının yüksek olması; çocukluk çağı kanserlerinde erken ve etkin tedaviyi çok daha önemli hale getirmektedir.

Tüm çocukluk çağı kanserleri için birleştirilmiş 5 yıllık net sağ kalım ülkeler ve bölgeler arasında geniş farklılıklar olduğunu göstermektedir. Avrupa'da 5 yıllık sağ kalım 1978–1982'de %54'ten 1993–1997'de %75'e ve 2005–2007'de %80'e yaklaşmıştır (1, 2). Küresel 5 yıllık net sağ kalım ortalama %37,4 olup Afrika gibi düşük gelirli ülkelerde %11,6 iken Kuzey Amerika'da %83'leri aşmaktadır (3). Kanser artık yaşamları boyunca her üç kişiden birini etkilemektedir ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte gelişmiş ülkelerde önde gelen iki ölüm nedenidir. Birleşik Krallık'ta kanser hastalığı sonrası hayatta kalma oranı son 40 yılda yetişkinlerde iki ve 1960'lardan beri çocuklarda üç katına çıkmıştır. Paradoksal olarak, iyileştirilmiş uzun süreli kanser sağ kalımı, kanser tedavisinin yarattığı olumsuz kardiyak etkileri konusunda artan bir farkındalığın oluşmasına yol açmıştır.

Kanserden kurtulmuş, uzun süre hastalısız yaşam olanağına kavuşan çocuk ve yetişkinlerin en önemli sağlık problemi, tedavinin geç dönem yan etkileridir. Ciddi somatik ve zihinsel sağlık koşullarının yanı sıra olumsuz sosyoekonomik sonuçlar ile azalan psikolojik iyilik hali ve bozulmuş yaşam kalitesi riski altındadır. Sekonder malignite, endokrinopati, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, kas-iskelet, nörolojik, oküler sistem bozuklukları, infertilite, işitme kaybı, nörobilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi multisistemik yan etkiler ile karşı karşıya kalınmıştır (4). Kanserli hastaların uzun süreli yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tedaviye bağlı komplikasyonların en aza indirilebilmesi hatta önlenmesi bunların sebeplerinin ve oluş mekanizmalarının aydınlatılması ile mümkün olacaktır.

Çocukluk çağı kanserlerinde ana tedavi modalitesini kemoterapiler oluşturmaktadır. Bunun yanında bazı hasta gruplarında radyoterapi gereklidir. Gün geçtikçe yenilenen kemoterapi protokolleri, hematopoietik kök hücre (HKH) nakli, yeni cerrahi teknikler, immunoterapi, sekonder enfeksiyonların gelişmesinin engellenmesi ve gelişen enfeksiyonların yeni antimikrobiyal ajanlarla hızlıca kontrol altına alınması, hematopoietik büyüme faktörleri, total parenteral beslenme, kan ve kan ürünlerinin etkin kullanılması, yoğun bakım olanaklarının artması morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azalmasını sağlamıştır.

Antrasiklinler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın temel ilaç model listesinde yer almaktadır (8). Çocukluk çağı kanserinden kurtulanların %50-60'ı bir antrasiklin rejimi kullanılarak etkili bir tedavinin parçası olmuşlardır (5).

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin kesin mekanizması, çok faktörlü olması muhtemel olsa da belirsizliğini korumaktadır. Serbest radikallerin oluşumu ile oksidatif hasar, Topoizomeraz 2-beta ile DNA kırıkları, p53 yolunun aktivasyonu, kalsiyum homeostazında bozulma, lipid peroksidasyonu (6), kardiyak mitokondri DNA'sında mutasyon ile hücrel enerji metabolizmasında değişiklikler ile kardiyotoksisiteye sebep olduğu düşünülmektedir (7-10).

Çocuklarda Doksorubisin tedavisinden aylar veya yıllar sonra kalp üzerinde kardiyotoksik etkilerin ortaya çıktığının gösterilmesi büyük endişe yaratmıştır (11). Kardiyovasküler hastalık, çocukluk çağı kanser hastaları için başta gelen önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Basit ritm bozuklukları, hipertansiyon, kapak hastalıkları, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonundan, geri dönüşsüz konjestif kalp yetmezliği (KKY), dilate kardiyomiyopati (DKMP) veya perikardiyal hastalığa kadar geniş ve bir o kadar ciddi tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir (12).

Kardiyotoksisitenin erken belirlenip ilacın kesilmesi tedavideki en önemli basamaktır. Antrasiklin tedavisine bağlı gelişen kardiyotoksisite erken (akut ve subakut) ve geç dönemde görülebilmektedir. Erken dönem, ilaçları alırken veya ilaç alımını izleyen ilk yıl içinde oluşan toksisitedir. Bu toksisite genellikle miyokardiyal iyileşme ile seyreder. Tedavinin bitiminden 1 yıl sonra meydana gelen toksisite geç toksisitedir ve miyokardiyal hücre kaybı, miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal büyümedeki yetersizlikle karakterizedir. Birçok çalışma antrasiklin tedavisinden sonra kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilendiğini, sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermiştir. Bu bozulma KKY gibi belirti verebilirken, asemptomatik de kalabilir.

Kardiyak toksisitenin belirlenmesinde en yaygın yöntem ekokardiyografik değerlendirmedir. İnvaziv olmayan ve kolay uygulanabilir bir teknik olan ekokardiyografi (EKO) ile antrasiklin tedavisine bağlı sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları saptanabilir.

Deksrazoksan (DEX) antrasiklin aracılı kardiyotoksisiteyi önlemek için FDA tarafından onaylanmış tek ilaçtır. DEX'in hücre içi demiri şelatladığına, demir destekli oksidatif radikal üretimini engellediğine ve antrasiklin kardiyotoksisitesinde rol oynadığı düşünülen topoizomeraz II-beta izoenzimini inhibe ettiğine inanılmaktadır. Çalışmaların çoğu, bir kalp koruyucu olarak DEX'in güvenliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda çocukluk çağı kanserlerinde Antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyotoksisiteye karşı koruyucu olarak DEX kullanımının verimliliğini görmeyi amaçlıyoruz.



4. GENEL BİLGİLER

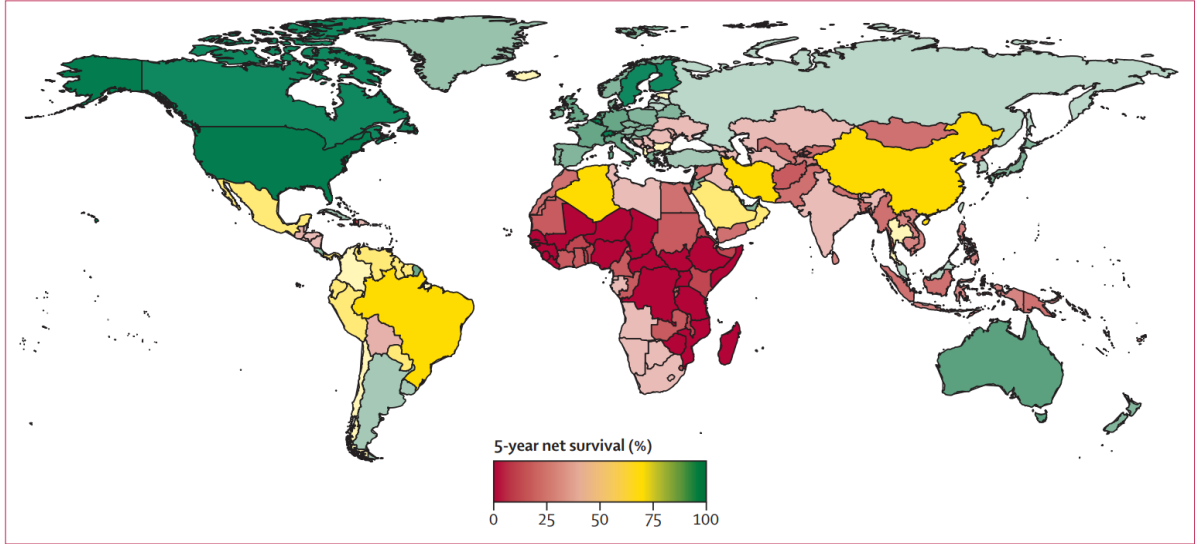
Çocukluk çağı kanserleri tüm dünyada yılda yaklaşık 150.000'i aşan yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (13, 14). Dünya çocuk nüfusunun %10'undan daha azının yaşadığı yüksek gelirli ülkelerde, beş yıllık net sağ kalım (tüm çocukluk kanserlerinin toplamı) şu anda %80'i aşmaktadır. Başka hastalıklarla karıştırılabilecek genel semptomlarla ortaya çıkan çocukluk çağı kanserlerinin çoğu, gelişmiş teknolojilere erişim olmadan teşhis edilemez ve etkili kanser tedavilerine ve destekleyici bakıma erişim olmadan da tedavi edilemez; dolayısıyla bu kanserli çocukların çoğu, hiç teşhis veya tedavi görmeden ölmektedir (14-16).

Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte üçünün kanser sürveyans sistemleri kapsamında olmayan ülkelerde yaşadığı göz önüne alındığında, herhangi bir kanserin altında yatan küresel yükü ölçmek zordur (15, 17). Eksik tespit ve tahmini insidansın yılda yaklaşık 360.000 - 396.000 vaka olduğu düşünülmektedir (13). Tüm çocukluk çağı kanserleri için 5 yıllık net sağ kalım, ülkeler ve bölgeler arasında geniş farklılıklar olduğunu göstermektedir. EUROCARE-5'e göre Avrupa'da 5 yıllık sağ kalım 1978–1982'de %54'ten, 1993–1997'de %75'e ve 2005–2007'de %79.1'lere ulaşmıştır (1, 2). İngiltere'de London School of Hygiene & Tropical Medicine'de Cancer Survival Group tarafından yönetilen CONCORD programının üçüncüsü yayınlanmış olup 37 milyondan fazla hastanın kayıtlarına dayanarak kanserli çocukların sağ kalımına yönelik raporlarını sunmuşlardır (18). CONCORD-3 global 5 yıllık net sağ kalım ortalama %37,4 olup Afrika gibi düşük gelirli ülkelerde %11,6 iken Kuzey Amerika'da %83'leri aşmaktadır (3).

ICCC (International Classification of Childhood Cancer) – 3'e göre hematolojik kanserlerde 5 yıllık sağ kalım %95'in üzerine çıkabildiği görülmüştür. Afrika'da yaklaşık %20 ile en düşük sağ kalım görülürken, Kuzey Amerika'da bu oran %95'lerin üstüne çıkabilmektedir (3).

Tüm çocuklar bu gelişmelerden eşit olarak faydalanamamış olup sonuç, hastalığın alt tipi, bölgesi, histolojisi, derecesi, evresi, anatomik bölgeye, klinik başlangıç yaşına, cinsiyetine ve somatik genetik lezyonlara bağlıdır. Ayrıca, hayatta kalma, dünyanın bölgelerine ve ayrıca bölgelere göre büyük ölçüde değişmektedir.

Çocukluk çağı kanserleri için önemli prognostik faktörler, diğer klinik faktörlerin yanı sıra tanı anındakini içerebilir. Yalnızca klinik faktörlerin değil, aynı zamanda düşük sosyoekonomik durumu gösteren faktörlerin de Avrupa ülkelerinde bile daha kötü sağ kalım ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar birikmektedir (19).



Şekil 1: Ükelere göre tahmini Çocukluk çağı kanseri 5 yıllık sağ kalım oranları (2015-2019) (3)

Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlar, kanser ve tedavisine atfedilebilen çeşitli ciddi somatik ve zihinsel sağlık koşullarının yanı sıra olumsuz sosyoekonomik sonuçlar ve azalan psikolojik iyilik ile bozulan yaşam kalitesi açısından uzun süredir risk altındadır. Önlerinde daha uzun yaşam yılları olan bu büyüyen genç nüfusun geç yan etki riskine ilişkin endişeler, dikkatleri bu yöne çekmiştir.

İskandinav ülkelerinden ve Kanada'dan büyük ölçekli kohortlarda, geç yan etkileri değerlendirdikleri çalışmalarda hastane ve doktor ziyaretlerinin sürekli olarak arttığına dair yeni kanıtlar sağlanmıştır (20, 21). Çocukluk çağı kanserinden hayatta kalan 21.297 hastanın 5 yıllık takibinde, hayatta kalanların hastaneye yatırılma ve hastanede daha uzun süre kalma olasılığının, nüfusa dayalı karşılaştırmalara göre iki kat doktorlara ayaktan hasta ziyaretlerinin de neredeyse iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (22) (23).

Kanser tedavileri sonrası hayatta kalanlarda geç yan etki riskinin artması, uzun vadede hem sağ kalım süresini artırmak hem de istenmeyen yan etkilerin önüne geçmek için tedavi rejimlerinde değişikliklere yol açmıştır. Bazı kanser türleri için, radyoterapinin ortadan kaldırılması veya daha düşük doz ve alan kullanılması yan etkileri azaltmıştır (24, 25). Özellikle düşük riskli hastalığı olan çocuklar için ilave modifikasyonlar, kümülatif kemoterapötik ilaç dozlarını azaltmıştır. Aynı zamanda, genel sağ kalımı daha da iyileştirmek için yüksek riskli hastalığı olanlarda tedavi yoğunluğu artmıştır (26, 27). Ayrıca, riske uyarlanmış terapi, birincil kanserleri sırasında nüks riski daha düşük olan çocuklar için tedavi maruziyetlerinin azalmasına izin vermiştir (24, 25). Bu değişiklikler, 1970 ile 1999 arasındaki otuz yıl boyunca, tedavi edilen hayatta kalanlarda geç yan etkilerden kaynaklanan geç mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur (28-30).

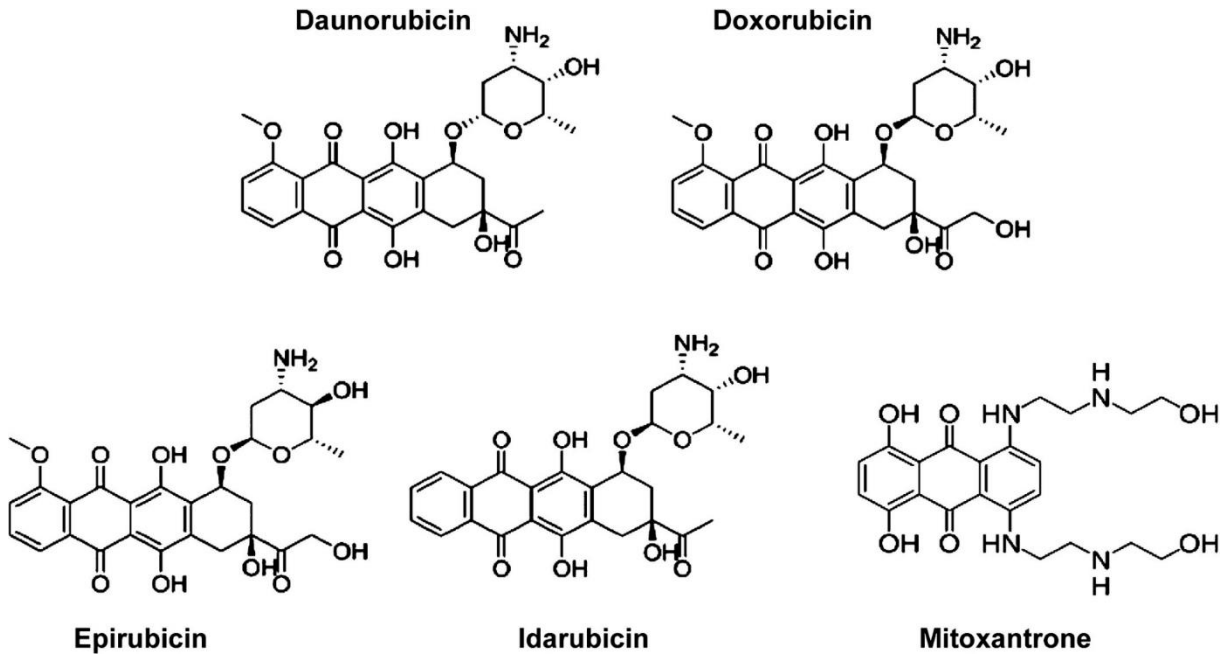
Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanda birçok sistemik bozukluk görülmüştür. Bunlar ikincil kanserler, periferik vasküler bozukluklar, infertilite, nöporatiler gibi endokrinolojik, pulmoner, nefrolojik, nörolojik, psikiyatrik olmak üzere sistem pek çok sistem üzerinde karşımıza çıkmaktadır (19, 31-33). Mortalite ve morbiditeyi en çok belirleyen sistemlerin başında gelen Kardiyak yan etkiler ise basit ritm bozuklarından miyokard fonksiyon bozuklarına kadar uzanan pek çok şekilde karşımıza çıkmıştır.

Kemoterapi sırasında hastaların genellikle anemi, asidoz, kaşeksi, ateş veya intravenöz sıvıdan aşırı hidrasyondan muzdarip oldukları klinik durumlarının klinik kalp yetmezliği eşliğini düşürmesi mümkündür (34).

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı kanserlerinde sadece hayatta kalmanın iyileştirilmesinin yetmeyeceği, erken, geç ve çok geç mortalitenin de de azaltması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.1. Antrasiklinler

Antrasiklinler ilk kez Krassilnikov ve Korenyako tarafından 1939 yılında antibiyotik olarak tanımlanmıştır. Brockmann ise 1963 yılında açık bir şekilde kimyasal yapısını göstermiştir (35). Antrasiklinler, Adriyatik Denizi yakınlarında Streptomyces türlerinden elde edilen ve çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bir antrasiklinin yapısı, bir şekere bağlı bir tetrasiklik halkadan oluşur. Bitişik halkalarda elektron kazanımı ve kaybına izin veren kinon ve hidrokinon parçaları da vardır.



Şekil 2: En sık kullanılan antrasiklinler

Doksorubisin, Daunorubisin, İdarubisin, Epirubisin ve Mitoksantron yaygın olarak kullanılan antrasiklinlerden bazılarıdır. Bu ajanlar, bugüne kadar ki en etkili antikanser ilaçları arasındadır. Çocukluk çağı kanserlerinin çoğu için vazgeçilmez olarak, sağ kalanların %50 ila 60'ı bir antrasiklin rejimi ile tedavi edilmiştir (36).

4.1.1. Doksorubisin

Doksorubisin veya diğer adıyla adriamisin 1974 yılında FDA tarafından antitümör olarak onaylanmıştır ve WHO'nun temel ilaç listesinde yer almaktadır. Streptomyces peucetius'den üretilir. Daunorubisine yakın kimyasal benzerliğine rağmen, DOX çok daha geniş bir antitümör etkinlik spektrumuna sahiptir. Akut lösemi, sarkomlar, meme kanseri, over kanseri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri, mezotelyoma, tiroid kanseri ve prostat kanseri, ATRT yer alır.

Plazma DOX'un %50 - 85'i plazma proteine bağlanırken metabolitler arasında doksorubisinol (aktif), doksorubisinon (etkin değil) ve 7-deoksidozoksorubisinon (etkin değil) bulunur (37, 38). Eliminasyonu öncelikle biliyerdur, minimal renal eliminasyon görülür. DOX, histofilik yapısı nedeniyle plazmadan temizlenir ve dakikalar içinde dokularda ortaya çıkar (39).

DOX antitümör mekanizması; en çok bir DNA interkalatörü olarak, birkaç farklı hücresel mekanizmada reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve hücre membranının lipid peroksidasyonu ile hücre hasar geliştirmesidir. DOX, normal enzimatik DNA çentikleme aktivitesi sırasında topoizomerez 2(Top2) 'yi yakalar ve böylece DNA çift sarmal kopmalarına sebep olur. DNA hasarına yanıt olarak p53'ün up regülasyonu ile planlanmış hücre ölümü gerçekleşir (40).

DOX, DNA interkalasyonu yoluyla ve DNA polimeraz aktivitesinin inhibisyonundan bağımsız olarak DNA biyosentezini inhibe etme kapasitesine sahiptir. DNA topoizomerezları, replikasyon, transkripsiyon ve rekombinasyon sırasında DNA sarmal zincirlerinin çözülmesinde ve geri sarılmasında temel rol oynayan enzimlerdir. DNA sarmalında tek veya çift sarmallı bir kırılma oluşturmaya bağlı olarak iki ana Topoizomerez (Top) türü vardır. Tip I izomerez tek sarmallı bir kopmaya neden olurken, Tip II DNA sarmalının her iki sarmalını da keser (41).

Hızla çoğalan malign hücrelerde Top2 α daha yüksek oranda eksprese edilir (42). DOX, kanserli hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen Top2 α 'yı hedefler (43). DOX, DNA'ya girer ve Top2'nin DNA ile bağlanmasını önler. Bu, daha sonra DNA hasarına ve nihayetinde hücre ölümüne yol açan, transkripsiyonun durması ile Top2-DNA bölünme kompleksi oluşumunun baskılanmasına yol açar.

Antrasiklinlerin, DNA çift sarmal kopmalarını indükleme yeteneklerinden bağımsız olarak DNA hasar onarım sinyal yolunun önemli bir bileşeni histon varyantı olan H2AX yarışır ve bu, zayıflatılmış DNA onarımı ile ilişkilidir. Kanseri hücrelerinde ve kalp gibi organlarda transkriptomu düzensizleşmesi ve kalpteki proinflatuar genlerin farklı regülasyonu ile hastalarda kronik kardiyotoksitenin sebeplerinden biri olabileceği gösterilmiştir (44).

DOX'un ayrıca seramid sentezini uyardığını ve bunun da bir transkripsiyon faktörü olan CREB3L1'i aktive ettiği bir mekanizma tanımlanmıştır. CREB3L1 aktive edildiğinde, hücresel proliferasyonun inhibisyonunda yer alan genleri düzenlemektedir (45).

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksiteyi önlemek veya azaltmak için lipozomal antrasiklinler geliştirilmiştir. Yüksek kalitede kanıtlar elde edilene kadar, lipozomal antrasiklin ile tedavi edilen çocukluk çağı kanser hastalarında kardiyak fonksiyonların ve diğer ciddi toksisiteler izlenmelidir (46).

Antrasiklin analoglarının yeni formülasyonları geliştirilmiştir, ancak çok azı DOX'dan daha az kardiyotoksiteye veya daha iyi sitotoksiteye sahiptir (47). Çalışmalarda daha az kardiyotoksik görünenler arasında epirubisin ve daunorubisin bulunur. Tabloda Antrasiklinler arasındaki eşdeğerlik oranları gösterilmiştir (48).

Tablo 1: Doksorubisine Göre Çeşitli Antrasiklinlerin Eşdeğerlik Oranları

Antrasiklin Türleri	Doksorubisin'e göre eşdeğerlik oranı
Doksorubisin	1
Daunorubisin	0.6
Epirubisin	0.8
İdarubisin	5
Mitoksantron	4

Daunorubisin, ilk olarak *Streptomyces peucetius*'den izole edilmiş olup 1950'lerde antibiyotik, 1960 larda ise ilk kez kemoterapötik bir ajan olarak kullanılmaya başlandı. DOX, Daunorubisinden yalnızca tek bir hidroksil grubu ile farklıdır. Eliminasyon biliyerdir ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması çok önemlidir (49).

Epirubisin, DOX'un bir stereoizomeridir ve DOX'a göre daha yüksek dağılım hacmine ve daha uzun yarı ömre sahiptir (DOX $t_{1/2}$ = 1-3 saat, epirubisin 31-35 saat) (50). Epirubisin ve lipozomal DOX gibi modifiye edilmiş DOX analogları, geleneksel DOX göre nispeten daha az kardiyotoksiktir (51).

İdarubisin, Daunorubisin türevidir ve daha lipofiliktir. Ayrıca daunorubisinden daha yüksek hücre sel alıma sahiptir (50).

Mitomisin-C, ilk olarak 1958’de Streptomyces caespitosus’tan izole edilen ve 1974’ten beri piyasada bulunan mor-mavi bir intravenöz antitümör antibiyotiktir. Akciğer kanseri, meme kanseri, mesane kanseri ve çeşitli gastrointestinal malignitelere karşı aktiftir. Yarı ömrü bir saatten azdır ve karaciğerden elimine olur (52, 53). Hematolojik, pulmoner ve nefrolojik toksisite mitomisine bağlı gelişebilir (49).

4.2. Kardiyotoksisite

National Cancer Institute (NIH) kardiyotoksisiteyi kalbi etkileyen her tür toksisite olarak tanımlanmıştır. Tanımlamanın zorluğu, kemoterapötik kaynaklı kardiyak hasar için hassas ve spesifik olan pratik biyolojik belirteçlerin veya görüntüleme tekniklerinin tanımlanmasıyla ilgilidir. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksitenin kanıtı, klinik veya subklinik kalp yetmezliği olarak ortaya çıkabilir. Klinik kalp yetmezliği, egzersiz intoleransı, dispne, periferik veya pulmoner ödem gibi belirti ve semptomları olan bir hastada tanısı muayene ile doğrulanan anormal kardiyak bulgular olarak tanımlanır. Subklinik kalp yetmezliği ise asemptomatik bir hastada atipik kardiyak bulgulardır (54). Bu anormal bulgular birkaç tanısı testle asemptomatik sol ventrikül (LV) disfonksiyonu olarak saptanabilir. Bu LVEF’de $>10\%$ ’luk azalma veya LVEF $<50\%$ olması olarak tanımlanabilir (55-58).

Çoğu grup tarafından LVEF’nin $50-70\%$ arasından seyretmesi normal olarak kabul edilirken, American Heart Association (AHA) LVEF’yi 40% ’ın, American College of Cardiology (ACC) 30% ’un altında olmasını ciddi yetmezlik olarak tanımlar. LVEF’in $<50\%$ olması sistolik kalp fonksiyonlarında bozulma olarak düşünülür.

Çocuklarda erken yaşta kanserle tanışma ve aldıkları tedavi protokolleri ile çok daha erken yaşlarda istenmeyen yan etkiler ile karşılaşacaklardır. Pediatrik kanserden kurtulanlar genellikle 30-40’lı yaşlarda kalp fonksiyon bozukluğundan etkilenirler. Bu hastalar çok daha genç yaşta, yaşam kalitelerini etkileyecek ve bakım maliyetlerini arttıracak, yaşamı tehdit eden ve güçten düşüren bir hastalık ile karşı karşıya kalırlar (59). Bu sebeple sağ kalanlarda hastalık gelişmesini engellemek büyük önem kazanmaktadır.

Kemoterapötik kardiyotoksisite, ajanın kardiyomiyositler üzerindeki etkisine bağlı olarak **tip 1** veya **tip 2 kardiyotoksisite** olarak karakterize edilebilir (60). Tip I kardiyotoksisite; nekroz veya apoptoz yoluyla kardiyomiyosit ölümünü içerir ve geri dönüşüzdür. Tip II kardiyotoksisite, hücre ölümü yerine kardiyomiyosit disfonksiyonundan kaynaklanır ve geri dönüşümlü olabilir.

Antrasiklin tedavisine bağı gelişen kardiyotoksisite erken (akut ve subakut) ve geç dönemde görülebilmektedir. Erken dönem, ilaçları alırken veya ilaç alımını izleyen ilk yıl içinde oluşan toksisitedir. Bu toksisite genellikle miyokardiyal iyileşme ile seyreder. Tedavinin bitiminden 1 yıl sonra meydana gelen toksisite geç toksisitedir.

Erken-Akut dönem kardiyotoksisite; tek bir doz veya tek bir antrasiklin küründen sonra ortaya çıkan, klinik belirtilerin tedavinin bitiminden itibaren 2 hafta içinde başladığı ve miyokardiyal fonksiyonun akut, fakat geri dönüşümlü bir depresyonu olarak tanımlansa da bazen KKY ile sonuçlanabilir. Antrasiklinin kesilmesi ile genellikle önemli bir iyileşme sağlanır. Mevcut kanser tedavi protokolleri ile, bu tip toksisite nadirdir ve hastaların <%1'inde meydana gelir (61).

Erken-Subakut dönem kardiyotoksisite; Antrasiklin tedavi bitiminden 1 yıl içinde gelişen erken başlangıçlı kronik ilerleyici toksisitedir. Bu, genellikle kalp yetmezliğine (KY) yol açan dilate ve hipokinetik KMP olarak ortaya çıkan kardiyotoksisitenin en sık görülen şeklidir.

Geç dönem kardiyotoksisite; Tedavinin bitiminden 1 yıl (ortalama 7 yıl) sonra meydana gelen toksisitedir (62, 63). Miyokardiyal hücre kaybı, miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal büyümedeki yetersizlikle karakterizedir.

Birçok çalışma antrasiklin tedavisinden sonra kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilendiğini, sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermiştir. Kardiyak bozukluklar;

- Ritm bozuklukları, kardiyak aritmiler ventriküler veya supraventriküler taşikardiler, sinüs taşikardisi (63-66)
- ST-T dalga değişiklikleri, QTc uzaması QRS amplitüdünde azalma (67-70),
- Koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, kapak hastalığı
- Miyokardit-perikardit sendromu (71)
- DKMP ve restriktif KMP (72-74)
- Miyokard iskemisi ve enfarktüs veya ani ölümdür (75, 76).

Antrasikline bağı kardiyotoksisite için risk faktörlerinin belirlenmesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Genetik faktörler, Antrasiklin kümülatif dozu, uygulama hızı, yaş, takip süresi, cinsiyet, mediastinal radyoterapi, siklofosamid, bleomisin, vinkristin, mitoksantron veya amsakrin kullanımı, Trizomi 21, siyah ırk eşzamanlı maruziyet, risk faktörleri olarak görülmüştür (5, 74). Hipertansiyon ve kapak hastalığı dahil olmak üzere miyokardiyal zorlanma ile ilişkili önceden var olan kalp hastalıkları ayrıca kalp yetmezliği riskini artırır (63, 77). Antrasiklinler gibi kardiyak toksik ilaçlarla kanser tedavisinden önce kardiyak fonksiyon ölçülmeli ve kardiyak fonksiyon bozukluğu risk faktörleri ele alınmalıdır (36).

Genetik faktörler, antrasiklin kardiyotoksisitesinde bireysel duyarlılığı belirler. Antrasiklin-demir (Fe) kompleksinin rolü göz önüne alındığında, doku Fe konsantrasyonunu artıran koşulların kardiyotoksisiteyi arttırması beklenir. Antrasiklin metabolizmasının genetik manipölasyonu ve metabolitlerinin üretimi kardiyotoksisiteyi etkiler. Tip 3 karbonil redüktazın (CBR3) kardiyak spesifik aşırı ekspresyonuna sahip fareler, DOX'a yanıt olarak sekonder metabolitlerin üretimini arttırmış ve bunun sonucunda hızlı başlangıçlı kardiyomiyopati meydana gelmiştir (78). Bir retrospektif çalışmada CBR3 fonksiyon kazanımı için homozigot olan çocukluk çağı kanserinden kurtulanların antrasiklin kardiyotoksisitesi geliştirme olasılığı daha yüksek olduğu görülmüştür (79). Buna karşılık, tip 1 karbonil redüktazın (CBR1) delesyonu, alkol metabolit üretimini ve kardiyotoksisiteye duyarlılığı azaltır (80). Down sendromlu olup antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda yüksek KY (81) oranlarından yüksek CBR1 ekspresyonu sorumlu olabileceği düşünülebilir (82).

Kümülatif antrasiklin dozu; kardiyak hasar için bir risk faktörü olarak iyi bilinmektedir (62). Antrasiklin dozu arttıkça kardiyak toksisite gelişme riski ciddi oranda artış göstermektedir. 115 lösemiden kurtulan çocuğun 1-15 yıllık takiplerinde DOX tedavisi, doza bağlı bir şekilde miyokardiyal büyümeyi bozduğu ve bazen azalmış kasılma ile birlikte LV ard yükünde ilerleyici bir artışa neden olduğu görülmüştür (11). Antrasiklin kardiyotoksisitesi hemen ilk dozdan sonra ortaya çıkabilse de esasen kümülatif doz bağımlı olduğu görülmektedir (83).

Antrasiklin uygulama hızı; Haftalık enjeksiyonlar veya 96 saatlik sürekli infüzyonlar gibi doz rejimlerinin, muhtemelen DOX doruk seviyelerinin düşmesi nedeniyle daha az kardiyotoksik (ve eşit derecede etkili) olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur (84, 85).

Yaş; DOX ile maruziyet sırasında 4 yaştan küçük olmanın anormal kardiyak fonksiyon için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11). Bir çalışmada tanı anında daha genç bir yaş diyastol sonunda normal LV arka duvarından önemli ölçüde daha ince ve LV kütlelerinde azalma ile ilişkili olup, aşırı LV ard yükünün önemli bir göstergesi ve artan afterloadun, önemli ölçüde azalan fraksiyonel kısalıktan sorumlu olduğu görülmüştür (62, 69, 86, 87).

C-kit pozitif kardiyak progenitör hücrelerde antrasikline bağlı azalması, artan somatik büyüme sırasında bozulmuş miyokardiyal büyümeye ve azalmış LV kütlelerine yol açar, bu da miyosit kaybından kaynaklanan kardiyotoksik hassasiyeti artırabilir (86).

Takip süresi; tedavinin tamamlanmasından bu yana daha uzun takip süreleri olan hastalarda, LV duvar kalınlığında azalma ve LV ard yükünde ikincil artışlar olma olasılığı daha yüksektir (74). Kardiyak anormalliklerin prevalansı ve şiddeti daha uzun takip süresi ile artmıştır (11, 88).

Cinsiyet; bazı çalışmalarda çocukluk çağı kanserinde cinsiyetin rol oynadığı görülmüştür (69, 89). Kadın hastalar olumsuz etkilere karşı daha savunmasız görünmektedirler. Kadınların, erkeklere göre remisyonda kalma olasılıkları daha yüksektir. Bununla birlikte, daha fazla kardiyotoksik etkileri olduğu da görülmektedir. Kadın hastaların erken klinik kardiyotoksiste riskinin erkek hastalara göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu ileri sürülmüştür ve hatta kümülatif antrasiklin dozu ne kadar yüksekse, erkek ve kadın hastalar arasındaki kardiyak kontraktilite fark o kadar büyük olarak gözlenmiştir (86). Bunun nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte, iki cinsiyet arasındaki vücut kompozisyonundaki farklılıklar, antrasiklinlerin dağılımını ve metabolizmasını değiştirerek rol oynayabilir. Kadınlar, karşılaştırılabilir vücut yüzey alanı için erkeklerden daha fazla vücut yağına sahip olduklarından (50) ve artan vücut yağı ile DOX klirensi azaldığından, kadınlarda eşdeğer DOX dozları, adipoz olmayan dokuda daha uzun süre daha yüksek konsantrasyonlara yol açabildiği için toksisitenin kızlarda daha fazla görülmesini açıklayabilir (90).

Mediastinal Radyoterapi; kardiyotoksisteye sebep olduğu bilinmektedir (66, 91, 92). Praga ve ark. antrasiklin tedavisi öncesi mediastinal radyasyon almış 12 hastadan alınan endomiyokardiyal biyopsi örneklerinin histolojik özelliklerini değerlendirmiş ve bunları mediastinal radyasyon almayan hastalarıyla karşılaştırmıştır. Radyasyonla önceden tedavi edilen hastalarda histopatolojik değişikliklerin ciddiyetinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (93).

Siklofosfamid kullanımı; Praga ve ark. yaptığı çalışmada kardiyotoksisteyi etkilemiyor gibi görünmesine rağmen Gottdiener ve ark. yaptıkları çalışmada hematolojik malign neoplazmalı 32 hastaya yüksek dozlarda siklofosfamid (dört gün boyunca 180 mg/kg) ile tedavi edilirken kemoterapötik rejimlerin kardiyak etkilerini değerlendirdiler (93). EKO fraksiyonel kısalma ile belirlenen LV sistolik fonksiyonu, siklofosfamid tedavisinin başlamasından 5-16 gün sonra büyük ölçüde azaldığı, hastaların %33'ünde perikardiyal efüzyon geliştiği, Siklofosfamid uygulamasından sonraki üç hafta içinde 9 hastada (%28) KKY kaydedilmiş olup 6'sı (%19) miyokard yetmezliğinden kaybedilmiştir (94). Yine kemik iliği nakli için immunsupresif tedavide yer alan hastalarla yapılan çalışmada dört gün boyunca 50 mg/kg/gün siklofosfamid alan 84 hastanın 14'ünde (%17) kardiyotoksitesi ile uyumlu semptom ve bulgular ortaya çıkıp 14 hastanın 6'sı (%7) KKY nedeni ile kaybedilmiştir (95).

Siklofosfamid dışında diğer kemoterapötiklerden; Vinkristin alan ALL'li hastalarda otonomik kardiyonöropatiye (96) bağlı geçici kalp hızında değişiklikler görülse de kalp yetmezliği gelişen hasta literatürde görülmemiştir.

Mitoksantron; ile daha önce antrasiklin tedavisi almamış hastalarda KKY riskinin 160 mg/m² kümülatif mitoksantron dozuna kadar minimum olduğu görülmektedir (97-99).

Amsakrin; gibi diğer bazı ilaçlar tarafından antrasiklinin kardiyotoksik etkilerinin belirgin şekilde arttığına dair rapor vardır (100, 101).

Antrasiklinlerin LV disfonksiyonundan korumak ve antineoplastik etkinliği devam ettirebilmek için birkaç strateji mevcuttur. Bunlar;

- Kümülatif dozun azaltılması,
- Pik plazma miktarının azaltılması için sürekli infüzyon şeklinde verilmesi (48-96 saate kadar) (84, 85, 102)
- Analog veya lipozomal formda ilaçların kullanılması
- Kardiyak koruyucu deksrazoksane gibi formlar verilmesidir (103-107).

Lipozomal DOX; Lipozom kapsüllü antrasiklinler, doku dağılımını ve farmakokinetiğini değiştirerek antitümör etkinliğini korurken DOX toksisitesini azaltmak için tasarlanmıştır. Damardan enjekte edilen lipozomlar, kalp kası ve gastrointestinal sistem gibi sıkı kılcal bağlantılara sahip bölgelerde vasküler boşluktan kaçamazlar. Lipozomlar genellikle, fenestrasyonlu hücrelerle kaplı doku ve organlarda, kılcal damarların yapısal bozukluğu veya tümör büyümesi gibi durumlarda dolaşımdan çıkar. Bu nedenle, lipozomlar tercihen DOX'i potansiyel toksisite bölgelerinden uzağa yönlendirmeli, ancak tümörü açıkta bırakmalıdır (108).

Bir meta-analizde, lipozomal antrasiklinler ile kardiyotoksikite insidansının önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca daha az miyelosupresyon, alopesi, bulantı ve kusma ile etkinlikten ödün vermeden lipozomal antrasiklinlerin daha iyi terapötik indeksi (107) sahip oldukları görülmüştür.

4.2.1. Kardiyotoksitenin Patofizyolojisi

Çocuklarda DOX tedavisinden aylar veya yıllar sonra kalp üzerinde kardiyotoksik etkilerin ortaya çıktığının gösterilmesi büyük endişe yaratmıştır (11). Bu etkiler, geri dönüşü olmayan KKY kadar yol açabilen miyokardiyal hücre hasarı ile sonuçlanabilmektedir (12).

Kalp, doğum sonrası yaklaşık altıncı ayda yetişkin miyosit sayısına sahiptir. Sonrasında miyokardiyal büyüme, miyositlerin hipertrofisi ile gerçekleşir. Antrasiklinler in vivo olarak alfa-aktin, troponin, miyozin hafif zincir 2 ve kreatin kinazın M izoformunda seçici inhibisyona neden olur, bu da antrasiklin kaynaklı kardiyomiyopati ile bağlantılı miyofibriler kaybı açıklamaktadır (109). Hastaların uzun süreli takiplerinde, tedavinin kesilmesinden sonra bile devam eden miyokardiyal hücre kaybı olabileceğini düşündürmektedir. Miyokardiyal büyüme başarısızlığı, miyokardiyal hücrelerin kaybı veya her ikisi, bu hastaların bazılarında görülen sol ventrikül kütleindeki çarpıcı azalmaya katkıda bulunabilir (11, 110).

Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlarda; somatik büyüme, pediatrik kardiyomiyosit büyümesini geride bıraktığı için ilerleyici subklinik LV disfonksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır. Önce DKMP ve ardından bir kompanse sistolik fonksiyon ve sonra restriktif fizyoloji gösterir (50, 111).

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin kesin mekanizması, çok faktörlü olması muhtemel olsa da belirsizliğini korumaktadır. Kabul edilen en yaygın hipotez, antrasiklinlerin redoks döngüsünü hedef alarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle DNA hasarıdır (112, 113). Bunun dışında;

- Topoizomeraz 2-beta ile DNA kırıkları,
- p53 yolunun aktivasyonu,
- Kalsiyum (Ca²⁺) homeostazında bozulmaya bağlı myosit hasarı (114-116),
- Lipid peroksidasyonu,
- Kardiyak mitokondri DNA'sında mutasyon ile hücresel enerji metabolizmasında değişiklikler (7-10, 74).
- Proinflamatuvar değişikliklerdir.

4.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri

Antrasiklinlerin; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, transkripsiyon regülasyonu ile DNA ve makromolekül sentezinde bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir. Bu bozuklukların her biri için çok sayıda mekanizma öne sürülmüş fakat hepsinde ortak başlangıcın, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi olduğu görülmüştür. DOX maruziyeti, kardiyak miyositlerde oksidatif metabolizmayı artırır ve bu da ROS üretiminde bir artışa yol açar (117, 118).

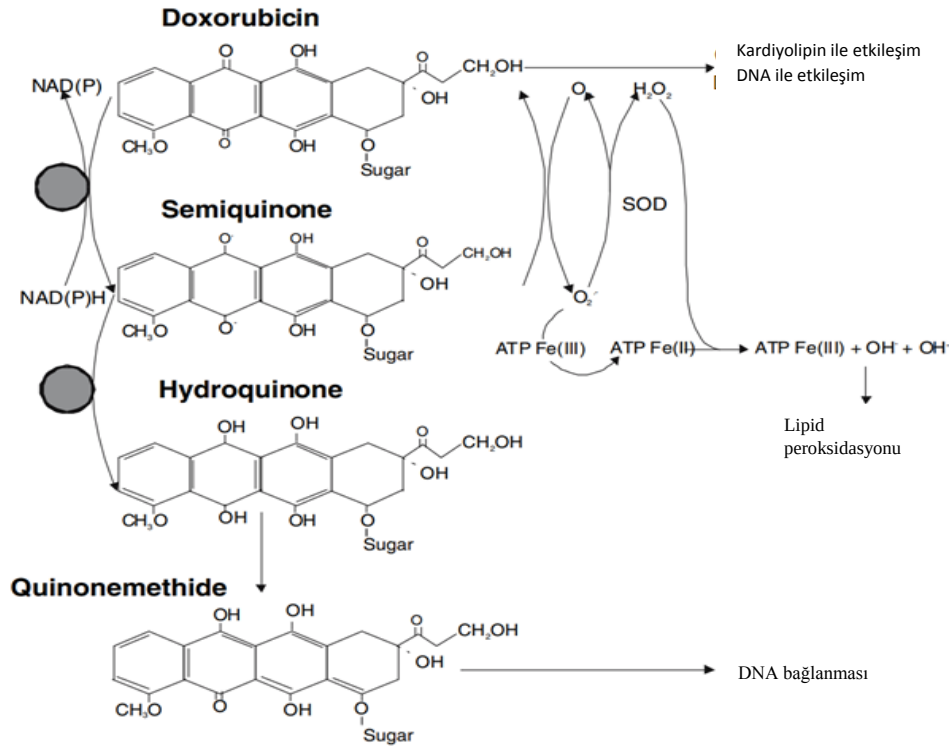
Homeostatik koşullar altında, bu serbest radikaller, konak savunma sisteminin ayrılmaz bir parçası olarak hareket eder ve hücresel yapıların olgunlaşmasına yardımcı olur. Bununla birlikte, fazla üretildiğinde, bu serbest radikaller, oluşumu ve eliminasyonu arasındaki dengesizlik nedeniyle oksidatif strese yol açar. Bu sonuçta sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonu adı verilen bir süreçle hücre zarlarına zarar verebilir (6, 119, 120).

Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur ve hücre hasarı sonucu apoptoz gerçekleşir (120).

Kardiyak mitokondri, DOX tarafından belirgin hasar bölgesidir. DOX, sitokrom P450 redüktaz, NADPH dehidrojenaz ve ksantin oksidaz gibi diğer enzimlerin aracılık ettiği bir elektron alıcısı olarak hareket etmesine izin veren bir kinon yapısına sahiptir. Serbest elektron

alıcısı, kinonun bir semikinon serbest radikaline dönüşmesini kolaylaştırır. Miyokardiyal hücrelerde bu, ağırlıklı olarak mitokondriyal elektron taşıma zincirinin NADPH dehidrogenazını (kompleks I) içeren enzimatik bir yol aracılığıyla gerçekleştirilir (121). Semikinon radikali bol oksijenle reaksiyona girerek süperoksit radikallerini; o da Redoks döngüsüne girerek hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil ($OH^\cdot$) radikalini oluşturur (şekil-3) (121). Süperoksit radikalinin, $OH^\cdot$ radikaline dönüştüğü Fe tarafından katalizlenen bu reaksiyon 'Fenton Reaksiyonu' olarak adlandırılır.

Hem DOX hem de $DOX-Fe^{+3}$ kompleksi, mitokondri iç membranında bulunan kardiyolipine irreversibl bağlanır (122, 123). DOX-kardiyolipin kompleksi elektronların solunum zincirinde *sitokrom c* oksidaz ve mitokondriyal enzim kompleks I-III'ü inhibe eder (124, 125). Bu inhibisyon, oksijen moleküllerine elektron transferini artırmaya çalışır fakat mitokondriyal membran zarar görür. ATP seviyeleri düşer ve daha fazla ROS üretimine sebep olur (122, 126).



Şekil 3: Doxorubisin'in semikinon molekülüne dönüşümü, elektron taşıma zinciri üzerine etkisi ve serbest radikal oluşumu (127)

Nitrik oksit sentazın (NOS) izoformları ve kofaktör NADPH, hücrede başka bir ROS kaynağıdır (128). NO, daha sonra DNA'ya zarar verebilecek ve apoptoza yol açabilecek peroksinitritleri üretmek için süperoksit radikalleri ile reaksiyona girebilir (129, 130).

Serbest radikaller, DNA hasarını indükleri için, serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonunda; Süperoksit dismutaz (SOD), GPX ve katalaz gibi enzimler görev almaktadır (118, 131).

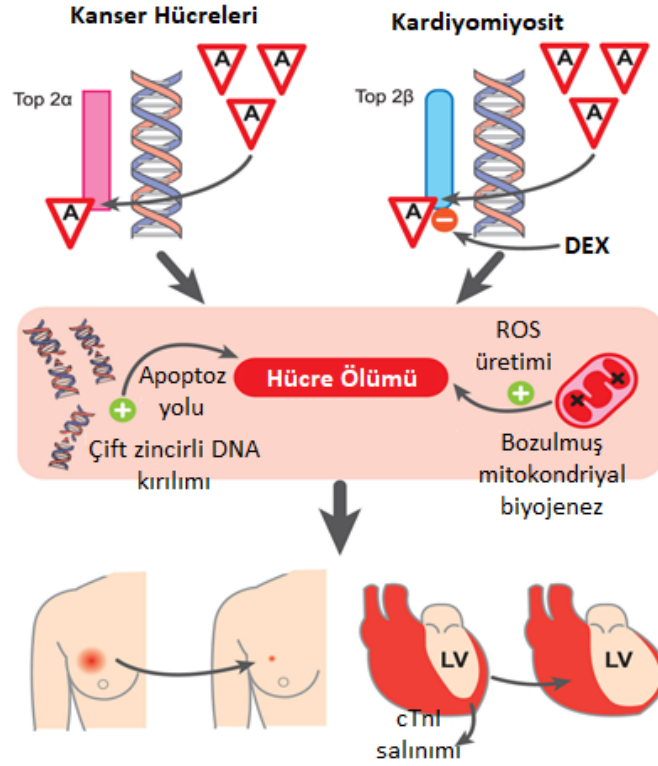
GPX-1 hem mitokondride hem de sitozolde, H_2O_2 ile peroksizomlara ulaşmadan önce reaksiyona girer. Kompleks I ve mitokondriyal solunum inhibisyonunu azaltır. Bu, GPX-1'in H_2O_2 'nin detoksifikasyonunda katalazdan daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (132, 133).

Süperoksit dismutaz 2 (MnSOD) süperoksitleri H_2O_2 'ye dönüştürerek oksidatif stresi azaltır. Hem oksijenaz 1(HO-1), hem de antiinflamatuvar hem de antiapoptotik olan bilirubin ve karbonmonoksit (CO)'e dönüştürürken radikalleşme riski taşıyan fazla oksijen moleküllerini de ortadan kaldırır. Böylece mitokondri oksidatif hasardan korunur, apoptoz azalır ve LV fonksiyonu korunur (129, 134, 135).

Kalp kası, karaciğerden 150 kat daha az katalaz ve yaklaşık dört kat daha az SOD içerir. Miyokardda antioksidan enzimlerin eksikliği, kalbin oksidatif strese karşı daha savunmasız olduğu anlamına gelir. Ayrıca, kardiyomiyositlerde daha yüksek sayıda mitokondri ile bu, DOX mitokondriye bağlandığında daha yüksek bir ROS ve sonra toksik $OH^\cdot$ radikalleri ile daha yüksek oksidatif stres üretebilen süperoksit anyonlarının üretimine yol açar. Bu da DOX'un kalp üzerine toksik etkisinin diğer organlara oranla daha duyarlı olmasını açıklamaktadır.

4.2.1.2. Topoizomeraz 2 β

DNA topoizomerazları; DNA'nın replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon sırasında geçici tek veya çift zincirli kırılmaları indükler (42). İnsanlarda Top2, Top2 α ve Top2 β izoenzimleri olarak ifade edilir (136). Top2 α en yaygın olanıdır ve çoğalan (malign ve malign olmayan) hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir. Ekspresyonu hücre döngüsü sırasında değişir, G₂/M fazlarında zirve yapar (137). DOX, DNA ve Top2 ile bağlanarak Top2 -DOX-DNA kompleksini oluşturur ve bu da çift sarmallı DNA kırılmalarına neden olur. Top2 α 'ya bağlandığında, DNA replikasyonunu inhibe eder. G₁/G₂'de hücre döngüsünü durdurur ve apoptozu indükler (8). Top2 β 'ye bağlandığında ise, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif metabolizma üzerinden DNA kırılmalarına sebep olur (9). Böylece apoptoz yolağı aktifleşir (şekil-4) (82).

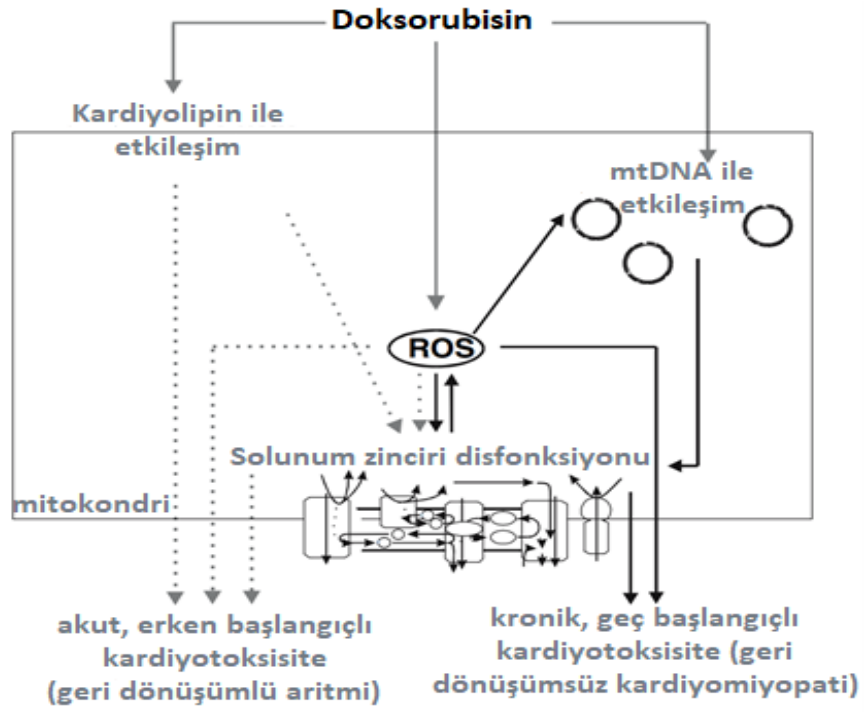


Şekil 4: Antrasiklinlerin hızlı çoğalan kanser hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde Top2 inhibisyonu aracılığıyla hücre hasar ve ölüm mekanizması (82).

4.2.1.3. Mitokondriyal DNA

DOX'un miyosit mitokondrilerinde lokalize olduğu, floresan mikroskopisinde DOX - diklorofloresin oksidasyonu ile gösterilmiştir (138-140). Mitokondriyal DNA (mtDNA) solunum zincirine katılan veya ATP sentazın bileşenleri olan on üç proteini kodlar (127). mtDNA hasarıyla ilişkili bu proteindeki işlev bozukluğu, ROS'un serbest kalmasına yol açar ve bu durum hem solunum zincirine hem de mtDNA ya zarar vererek kısır döngüye sebep olur (141-145). Bu kısır döngü, oksidatif stresin devam edeceğini ve hatta mtDNA mutasyonları da yaşam boyunca devam ettiğinden, akut DOX'a maruz kaldıktan haftalar sonra bile kardiyak hasarın kümülatif gözlemini açıklamaktadır (şekil-5) (146, 147).

mtDNA hasarı, yaşlanmanın tipik bir sonucudur (148). mtDNA hasarının, geç başlangıçlı DOX KMP'sinin sebebi olduğu düşünülmektedir (149).



Şekil 5: Doksorubisin'in kardiyolipin ve mitokondriyal DNA ile etkileşimi, serbest oksijen radikali oluşumu ve Oksijenli solunum zincirini inhibe ederek akut ve kronik kardiyotoksisitenin oluş mekanizması (127)

4.2.1.4. Ca^{+2} homeostazı

DOX, Ca^{+2} kanallarının açılmasını aktive ederek sarkoplazmik retikulumdan miyosit içine Ca^{+2} akışına neden olur (150). Ca^{+2} aşırı yüklenmesi akut kontraktile bozukluğuna yol açar (114). Üretilen ROS ve H_2O_2 de Ca^{+2} homeostazını değiştirir (151). SERCA2a mRNA'nın ekspresyon seviyelerini azaltır, Ca^{+2} ATPase pompasını inhibe eder (152). DOX'un ayrıca sarkolemmadaki Na-Ca kanalını da inhibe ettiği gösterilmiştir (115, 151).

DOX'un ana metaboliti olan Doksorubisinol, kardiyak sarkolemmanın (Na+K)-ATPase'sinin güçlü bir inhibitörüdür. Tavşan kalbinde papiller kasın izometrik kasılmasını önlemede DOX'dan 10 kat kadar daha güçlü olduğu ve iskelet kası sarkoplazmik retikulumda Ca^{+2} ATPaz aktivitesinin en az 80 kat güçlü bir inhibitörü olduğu görülmüştür (153). Doksorubisinolün, Doksorubisinole dönüşerek, iskelet ve düz kas yerine kalpte birikimi DOX kardiyotoksisitesini anlamaya yeni bir boyut katmaktadır (154). Ayrıca Doksorubisinol Fe^{+3} ile non-enzimatik ve süperoksitlerden bağımsız Redoks döngüsü ile eşleşir. Böylece iki kat fazla Fe^{+2} iyonu mobilize edilir. Bu durum kardiyak hasarın yeni ve kritik belirleyicileri arasında olabileceğini varsaymaktadır (155).

4.2.1.5. Proinflamatuvar sitokinler

DOX; makrofajlardan TNF- α , monositlerden IL-2'nin salınmasını indükler (156-158). Kalp yetmezliği geliştikçe dolaşımdaki TNF- α , IL-6 ve IL-1 seviyelerinin artmaktadır (159-163).

Çocukluk çağı kanserlerinden hayatta kalanlarda koroner arter hastalığının görülme riskinde ciddi artış olması DOX'a bağlı gelişebilecek Endotel disfonksiyonunu kuvvetle düşündürmektedir (164, 165). Apoptoz, endotel hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde meydana gelir. Her iki hücre tipinde de Bcl-2 azalır, ancak Bax'ta bir artış sadece kardiyak miyositlerde görülür ve daha yüksek Bax/Bcl-2B oranına yol açar (166). DOX'un farklı sinyal yolları yoluyla olsa da her ikisinde de doğrudan apoptoza neden olabileceğini gösterir.

Pek çok araştırma, nörogulin-ErbB yolundaki değişikliklerin DOX tedavisine yanıt olarak kardiyotoksisite gelişiminde önemli olduğunu göstermiştir. Nörogulinler (NRG), ErbB reseptörlerine bağlanan, aktivasyonu sağlayan aynı zamanda hücre-hücre etkileşimlerine aracılık eden ligandlardır ve NRG1, NRG2, NRG3 ve NRG4 olmak üzere dört farklı izotipi olan transmembran proteinleridir. Nörogulinler, ErbB ailesinin transmembran tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşerek hedef hücrelere sinyal gönderirler (167). ErbB2/ErbB4 miyokartta, ventriküler miyositler tarafından eksprese edilir ve normal kardiyak gelişim için gereklidir. ErbB2/ErbB4'ün rekombinant NRG-1 β tarafından aktivasyonu, miyosit büyümesine ve in vitro apoptozun inhibisyonuna yol açar (168). ErbB2 aşırı ekspresyonunun antioksidan enzimleri yukarı regüle ettiği, bazal ROS'u azalttığı ve kardiyotoksisiteye karşı koruduğu gösterilmiştir (169). Ventriküler ErbB2 veya ErbB4'teki defektler bu nedenle DKMP olarak ortaya çıkabilir (170, 171). DOX'a maruz kalan hastalarda, yetersiz NRG1 sinyali, kalbi DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteye duyarlı hale getirir. Bu klinik gözlemler, NRG1 ve ErbB2/ErbB4 sinyalinin geç başlangıçlı DOX kaynaklı kardiyotoksisitenin gelişimi için önemli olma potansiyelini vurgulamaktadır.

4.2.2. Kardiyotoksisitenin Tespitinde Biyokimyasal Belirteçler

Akut veya kronik DOX kaynaklı kardiyotoksisiteyi görüntüleme yöntemleriyle tespit edebilirken, kardiyak disfonksiyon ancak yapısal değişiklikler başladıktan sonra gözlemlenebilir. Birçok araştırma projesinin hedefinde, kardiyotoksisiteyi kanda veya idrarda ölçülebilen hassas ve spesifik bir biyobelirteç bulmaktır.

Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu geliştirme riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesi, klinisyenlerin onkolojik tedavi rejimini değiştirmesine ve hatta kesmesine;

kardiyak fonksiyonu, kardiyovasküler tedavi veya kardiyoprotektif ajanlarla desteklemesine ve kardiyak hasarın ilerlemesini doğru bir şekilde izlenmesine olanak sağlar.

Kardiyotoksitenin tespiti için, kalp yetmezliğinin patofizyolojisini temsil eden çeşitli biyobelirteçler çalışmalara dahil edilmiş. Bunun için Atriyal natriüretik peptid (ANP), B tipi natriüretik peptid (BNP), n-terminal pro-BNP, Troponinler, miyeloperoksidaz, TNF- α , galektin-3, IL-6, Plasental growth faktör, *N*-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin, Growth differentiation factor-15, Plasental growth faktör, mikroRNA'nın yanında ST2 ve Soluble Fms-Benzeri Tirozin Kinaz-1 (sFlt-1) gibi biyobelirteçler kullanılmıştır.

ANP ve BNP; hacim ve basınç yüklenmesine yanıt olarak miyokarttan salgılanır. ANP hem atriyum hem de ventrikülden salgılanırken ve BNP esas olarak ventriküllerden salgılanır. ANP ve BNP'nin daha önceki çalışmalarda, kardiyak disfonksiyon ve KKY ile dolaşımdaki seviyeleri arasında ilişki olduğu görülmüştür (172-174). BNP, ANP'den daha duyarlı ve özgüdür (175).

BNP değerleri, akut maruziyet fazı sırasında sıklıkla geçici olarak yükseldiği için kemoterapi tedavisi sırasında ölçülmesi önemlidir. Alternatif olarak, daha yeni çalışmalar n-terminal pro-BNP'yi (NT-proBNP) araştırmıştır. BNP'ye benzer şekilde, artan NT-proBNP seviyeleri ile kardiyak disfonksiyon arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (176, 177).

Kalp yetmezliğinde ANP ve BNP seviyeleri yükselse de bozulmuş böbrek fonksiyonları ya da kanserin kendisi de inflamasyon yoluyla BNP seviyelerini arttırabileceği unutulmamalıdır.

Kardiyak troponinler; Troponinler, iskelet, kalp ve düz kaslarda bulunur. Kardiyak troponinler T ve I (cTnT ve cTnI), kalp kasının kasılması için gerekli kompleksin bir parçasıdır ve bu nedenle, kardiyomiyosit hasarı veya ölümü ile sonuçlanan herhangi bir yaralanma için bir biyobelirteçtir (178, 179). cTn'ler kardiyak miyosit hasarı için spesifik ve duyarlı iken, hasar mekanizmaları veya etyoloji için spesifik değildir (180). Normal renal klirensi olan hastalarda, kardiyak hasarın derecesi, serum kardiyak troponin konsantrasyonlarındaki yükselmelerle doğrudan ilişkilidir (181). Yüksek doz kemoterapi uygulanan hastalarda cTnI yükselmesi, takip eden aylarda ventriküler sistolik disfonksiyon gelişimini doğru bir şekilde tahmin etmektedir (182).

Miyeloperoksidaz (MPO), polimorfonükleer lökositler ve endotelial hücreler tarafından salgılanan inflamasyon ve oksidatif stresin bir biyolojik belirteçidir. Lipid peroksidasyonuna, vasküler nitrik oksitin (NO) temizlenmesine ve NOS inhibisyonuna neden olan bir enzimdir (183, 184).

DOX ve transtuzumab tedavisi sonrası gelişen kardiyotoksiste ile MPO seviyelerindeki erken değişiklikler ile tanımlanmıştır. TnI ile MPO seviyelerindeki erken değişikliklerin sonraki kardiyotoksiste ile ilişkili olduğunu görülmüştür (185, 186).

Galektin (Gal) -3, makrofajlar tarafından eksprese edilen ve profibrotik yolların bir aracısı olduğuna inanılan, kardiyak fibroblastları çoğalmak ve kollajen biriktirmek için uyaran bir proteindir (185). Çekirdekte, sitoplazmada, plazma zarında ve hücre dışı matriste protein-karbonhidrat ve protein-protein etkileşimlerine girer (187). İnterstisyel fibrozda artışa, TGF- β (transforming growth factor) aktivasyonuna, hipertrofiye ve ardından LV işlev bozukluğuna yol açar (188). PRIDE çalışmasında Akut dekompanze KY hastalar arasında Gal-3 seviyelerinin daha yüksek olduğu, LV ve RV anormallikleri gözlemlenmiştir (189).

N -asetil-seril-aspartil-lisil-prolin (Ac-SDKP); hipertansiyon ve miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliğinde, kalpte inflamasyonu ve kollajen birikimini önlediği ve tersine çevirdiği görülmüştür. Ac-SDKP'nin Gal-3'ün neden olduğu kardiyak inflamasyonu, remodelling ve işlev bozukluğunu önlediğini ve bu etkilere TGF- β /Smad3 sinyal yolunun aracılık ettiği öne sürülmüştür (188).

Growth differentiation factor-15 (GDF-15); oksidatif stres, iskemi, inflamasyon ve yaralanmaya yanıt olarak üretilen TGF- β sitokin süper ailesinin bir üyesidir (185). Deneysel olarak, kardiyak miyositler mekanik gerilme, iskemi, oksidatif ve nitroztatif stres ve anjiyotensin II stimülasyonuna yanıt olarak GDF-15 üretir (190). Yüksek GDF-15 seviyeleri, LV kütlesi, azalmış LVEF ve KY ile ilişkilidir. KY evresi arttıkça GDF-15 konsantrasyonu yükselmektedir ve mortalite riski ile ilişkilidir (191, 192).

Plasental growth faktör (PGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin bir üyesidir. Kardiyomiyosit ve endotelial hücre parakrin sinyalizasyonunda görev alırken hem anjiyogenezi hem de hipertrofiyi destekler. Ayrıca kardiyak fonksiyonların korunması için fibroblast proliferasyonunu indükler. Böylece hem adaptif kardiyak remodelling için bir belirteç hem de gelecekte potansiyel bir terapötik araç olarak hizmet edebilir (193, 194).

PGF, VEGF büyüme faktörleri ailesine ait olmasına rağmen, patofizyolojik rolü, anjiyogenezden çok vasküler inflamasyonla ilişkili görünmektedir (195). VEGF, hipoksi ile aktive olur ve VEGF seviyelerinin yükselmesi, miyokardın kan akışı yoksunluğuna erken adaptasyonu olarak kabul edilirken (196); PGF, hipoksiden etkilenmez ve hatta down regülasyon görülür (197). PGF seviyeleri ile VEGF seviyeleri arasında veya miyokardiyal nekrozun bir işareti olarak PGF seviyeleri ile TnT seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon olmasa da veriler bu ajanların anjiyogenezi etkilediğini öne sürüldüğünden, PGF'in antrasiklin kardiyotoksitesinin patofizyolojisi ile ilgili olabileceği akla yatkındır (186, 194).

Önemli yollarda yer alması ve biyolojik inandırıcılık göz önüne alındığında, bu iki biyobelirteç daha fazla çalışma için adaydır.

MikroRNA; gen ekspresyonunun düzenlenmesine yardımcı olan küçük kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. Hem insanlarda hem de hayvan modellerinde miyokard enfarktüsünde miR-208 ve miR-499'un yükseldiği bulunmuştur. Bu iki mikroRNA da spesifik olarak kardiyak miyositlerde bulunur. Antrasiklin maruziyeti olan 33 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, miR-29b ve miR-499 plazma seviyelerinde yükselme olduğu ve bunun cTn seviyelerindeki artış ve antrasiklin dozundaki artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. DOX ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında yapılan ayrı bir çalışmada, miR-1'de LVEF'deki düşüşle ilişkili bir artış vardı. Bu nedenle miRNA'ların izlenmesi, mikroRNA'lar tüm vücut sıvılarında mevcut ve uzun bir yarı ömre sahip olduğundan; aşırı sıcaklıklar ve pH altında nispeten stabil olması nedeniyle erken ve geç başlangıçlı kardiyotoksisteyi değerlendirmek ve izlemek için potansiyel yeni bir biyobelirteç sağlayabilir (198).

Yapılan çalışmalar Antrasiklin uygulamasından sonra kardiyak durumu değerlendirmek için BNP düzeylerinin olası kullanımını önerse de cTnT veya BNP düzeylerinin bugüne kadarki ölçümlerinin, antrasiklin kardiyotoksitesinin izlenmesi için sistolik ve diyastolik fonksiyonun seri EKO ile değerlendirmesinin yerini güvenli bir şekilde alabileceğini desteklememektedir (199, 200). Bununla birlikte ne BNP ne de troponinler, kronik DOX kaynaklı kardiyotoksiste ile ilişkilendirilmemiştir. Subklinik kardiyotoksitenin tespiti için, KY'nin çeşitli patofizyolojisini temsil eden TNF- α , Gal-3, IL-6, MPO, PGF, GDF-15, Ac-SDKP, miRNA'nın yanında ST2 ve sFlt-1 gibi diğer biyobelirteçler henüz çalışma aşamasında olup antrasiklin kardiyotoksitesi için etyolojiye yönelik kesin sonuçlar verememektedir (201). Bununla birlikte, bu çalışmaların genel yetişkin ve pediatrik popülasyona duyarlılığını ve uygulanabilirliğini belirlemek için daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2.3. Kardiyotoksitenin Belirlenmesi İçin Görüntüleme

Kanser hastalarında antrasiklinlerin devamı ile ilgili önemli kararların alınabilmesi için hassas ve spesifik izleme tekniklerine de ihtiyaç duyulmaktadır. Elektrokardiyografi, ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans, Kontrast radyonüklid anjiyografi, endomiyokardiyal biyopsi olmak üzere çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Şu anda kardiyotoksisteyi taramaya yönelik iyi bilinen kılavuzlar, ekokardiyografi yoluyla LVEF kemoterapi öncesi, sırasında ve sonrasında LVEF'in seri ölçümlerini önermektedir.

Optimal tanı ve izlem, troponinler ve NT-proBNP gibi biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonundan oluşacaktır.

4.2.3.1. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) kolaylıkla temin edilebilen, noninvaziv ve çok ucuz bir yöntemdir. Antrasiklin kardiyotoksisitesinde görülebilecek ventriküler hipertrofi, aritmiler ve uzamış QTc mesafesi hakkında bilgi verir fakat değişiklikler antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye özgü değildir (67).

EKG değişiklikleri ile antrasiklin KMP'sinin morfolojik veya klinik bulguları arasında çok düşük bir korelasyon olup, duyarlılıktan yoksun olması ve LV fonksiyonunu ölçememesi nedeniyle kardiyotoksisitenin tanı ve izleminde yetersiz kalmaktadır.

4.2.3.2. Ekokardiyografi

İki boyutlu, M-modu ve renkli Doppler ile tam bir ekokardiyografi (EKO) incelemesi ventriküler fonksiyonu incelemek için en sık kullanılan yöntemdir. Fraksiyonel kısalma ve EF, LV sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan en yaygın göstergelerdir.

EKO, LV yapı ve işlevindeki anormallikleri saptamada noninvaziv, kolaylıkla ulaşılabilen diğer tekniklere kıyasla nispeten ucuz ve daha duyarlı bir yöntemdir. Röntgen, radyoaktivite veya kontrast madde maruziyetine gerek kalmadan değerlendirme yapabilir (58). EKO, kardiyak disfonksiyon için LVEF'yi ölçmenin yanı sıra büyük damarları değerlendirmek, kapak yapısı, hareketi ve yetersizliğini değerlendirmek için Doppler ile birlikte kullanılabilir (202, 203). Mediastinal radyasyonun bilinen yan etkileri olan kapak hastalığı veya perikardiyal konstriksiyon için değerlendirme gibi, SPECT (Tek foton ışınlımlı bilgisayarlı tomografi)'ten elde edilemeyen ek bilgiler sağlayabilir (58).

Antrasiklin alan bazı hastalarda sistolik fonksiyonda bir düşüş meydana gelebilir, ancak LVEF normal aralıkta olabilir (200, 204-206). Bu sebeple, LVEF 'de anormal aralığa düşüşten önce subklinik miyokardiyal disfonksiyonun saptanmasında kullanılabilecek başka ekokardiyografik parametrelerin bulunmasına ilgi doğmuştur. 2D EKO ile oluşabilen zayıf görüntü kalitesi, hacim hesaplamalarıyla ilgili geometrik sorunlar ve eksen dışı kesimlerin performansı ve ventriküler yüklemdeki değişiklikler nedeniyle oluşabilen farklılıklar için 3D ve 4D EKO geliştirilmiştir (207).

Son yıllarda her iki ventrikülün miyokardından sistolik ve diyastolik fonksiyonların ölçümüne olanak sağlayan doku Doppler yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (208). Bu yöntemle miyokardın farklı bölgelerinin sistolik ve diyastolik hareketleri değerlendirilebilmektedir (209). Ayrıca bu yöntemle duyarlılığı oldukça yüksek olduğu gösterilmiş olan miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilmektedir. Bu yöntemlerle daha erken kardiyak yan etkilerin saptanabileceği görülmüştür. Uçar ve arkadaşlarının kliniğimizde

kanserli çocuklarda yaptığı tez çalışmasında doku Doppler yöntemi ile ölçülen miyokart performans indeksinin hem erken (subakut) hem de geç dönemde subklinik kardiyotoksitenin saptanmasında oldukça duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Erişkinlerde antrasiklin aldıktan sonra azalmış E/A (Erken doluş velositesi/Geç doluş velositesi) oranı tanımlanmıştır (210). Antrasiklin alan pediatrik maligniteden kurtulanlarda, artan E/e' (E : erken mitral içeakım hızı; e' : erken diyastolik mitral annüler hız) ve normal kontrollere kıyasla düşük miyokard performans indeksi gözlenmiş olup subklinik kardiyotoksitenin bir belirtici olabilir (211, 212).

EKO da global longitudinal strain (GLS) ölçümüyle subklinik myokardiyal fonksiyon bozukluğunun erken bulguları izlenen hastalarda spesifik kardiyak koruma ile ilgili önerilerde bulunacak bir kanıt yoktur (213-215). Bu sebeple sadece yeni gelişen GLS'nin azalmasında kanser tedavisi kesilmemeli, ara verilmemeli veya doz azaltılmamalıdır.

EKO, diğer modalitelerle birlikte, stres/egzersiz testi ile birleştirilebilir. Stres testi, asemptomatik hastalarda bile istirahatte görülmeyen sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkarabilir (205). Egzersiz stres testi, antrasiklinler veya mediastinal radyasyon ile tedavi edilen hastalarda asemptomatik kardiyak disfonksiyonu tespit edebilir, ancak çocukluktan sağ kalanların kardiyak fonksiyonlarının izlenmesinde uygulanması belirsizdir. Bu hastalar istirahatte yeterli kardiyak fonksiyona sahip olsalar da, kardiyak talep artarsa dekompanse olabilirler (216).

EKO ile LVEF değişikliğinin izlenmesi, sonraki daha az kardiyotoksik rejimlerle hedeflenebilecek ve kalp yetmezliği tedavisi için uygun olabilecek etkilenen hastaları belirlemek için şu an için ucuz, kolay ulaşılabilir, noninvaziv ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir.

4.2.3.3. Kontrast Radyonüklid Anjiyografi

Kontrast radyonüklid anjiyografi, ERNA veya MUGA olarak da bilinen yöntem, antrasiklin tedavisinden sonra orta ila yüksek KKY geliştirme riski taşıyan hastaları saptamak için iyi bir özgüllüğe sahiptir (%75). Radyonüklid anjiyografi, EF'yi ölçer. Obezite veya amfizem gibi ekokardiyografik pencerelerin sınırlı olduğu daha büyük çocuk veya yetişkinlerle kullanılabilir. Yarı invaziv, orta derecede pahalı ve kontrast madde kullanımını gerektirir. Tekrarlanabilir bir EF'nin olmaması, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, yalnızca köklü, güvenilir kardiyak nükleer tıp merkezlerinde yapılmalıdır (217). Tekrarlanan radyasyona maruz kalma, uzun süreli izlemde kullanımını kısıtlanmaktadır (74). Özellikle pediatrik hastalarda tekrarlayan seri ölçümler, kardiyak fonksiyonları izlemek için çok uygun bir yol değildir.

4.2.3.4. Endomiyokardiyal Biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi, antrasiklin kardiyotoksitesinin tespiti için oldukça zorlu bir yöntemdir. İnvaziv olmasının yanında aşırı kanama, enfeksiyon ve bozulmuş yara iyileşmesi riski altında olan kanserli çocuklarda daha yüksek komplikasyon riski ile karşı karşıyadır. RVler septumun yalnızca apikal kısmı örneklendiğinden örneklemeyle dayalı hatalı sonuç verme riski olasıdır. LV örneklenmediği için, sonuçların LV disfonksiyonu ile bilgiler yetersiz olacaktır.

Bristow ve ark. yaptığı bir çalışmada hastalara yapılan biyopsi örneklemelerinde örneklem için, 200 mg/m²'nin altındaki DOX dozlarında, yalnızca klinik kanıtları veya LV işlev bozukluğunu düşündüren durumlarda biyopsi yaptıklarında alınan 39 biyopsiden 34'ünde DOX ile ilişkili değişiklikler mevcut olup, >240 mg/m²'lik dozlarda, 29 hastanın 27'sinde DOX'a bağlı KMP etkileri görülmüştür. DOX etkisinin biyopsi kanıtının bulunduğu en düşük DOX dozu 45 mg/m² iken, normal bir biyopsi ile ilişkili en yüksek DOX dozu 400 mg/m² olarak tespit edilmiştir. Biyopsi materyalinde şiddetli DOX değişikliğinin saptandığı en düşük doz 272 mg/m² iken aynı hastanın 10 yıl önce kardiyak radyasyon aldığı da bilinmektedir (91). Yine 200 mg/m² kadar az antrasiklin alan çoğu hastanın biyopsilerinde anormallikler görülmüştür. Buna rağmen, biyopsi sonuçları normal olan diğer hastaların izlemlerinde KKY gelişmiştir (218).

Friedman ve ark. aldıkları endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde 180 mg/m² kadar düşük dozlarda bile DOX'un neden olduğu kardiyotoksitesinin karakteristik histopatolojik değişikliklerin var olduğunu göstermesi Bristow'un 400 mg/m² DOX alanlarda biyopsinin normal olarak görülmesi, antrasiklin kardiyotoksitesini değerlendirmede endomiyokardiyal biyopsi verilerinin çelişkili olduğu sonucunu doğurmaktadır (219).

Şu anda, bu izleme yöntemi birçok çocuk ve hatta çoğu yetişkin için uygun değildir (74).

4.2.3.5. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans

Kardiyovasküler Manyetik Rezonans (KMR), genel yapıyı ve büyük damar anatomisini, LV ve RV hacimlerini, kapak yetersizliğini değerlendirmek, EF'yi ölçmek ve kontrastlı fibrozis alanlarını belirlemek için kontrastlı (gadolinium bazlı ajanlar) veya kontrastsız kullanılabilen, radyasyon içermeyen bir yöntem sağlar. Özellikle EKO'nun yetersiz görüntüler verdiği obez hastalarda kullanılabilmesidir (200, 212, 220).

KMR, ACC ve AHA tarafından kemoterapi ilişkili kardiyotoksitesite için tarama yöntemi olarak tanınır (221). LV işlevinin doğru seri ölçümlerini elde etmek için oldukça iyi bir

modalitedir ve LV işlevini ölçmek için altın standart olarak kabul edilir (222) ancak maliyet ve ulaşılabilirlik nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

4.3. Kardiyoprotektif Tedavi Arayışı

Serbest radikaller, üretildikten sonra DNA hasarını indüklerler. Bu DNA hasarı SOD, katalaz ve GPX tarafından önlenabilir. Fakat, miyokard, bu serbest radikalleri parçalayan katalitik enzim bakımından zayıf olduğundan, radikaller birikir ve sonunda mitokondriyi yok eder. Deksraksozan gibi yeni ilaçlar, bu serbest radikallerin oluşumunu azaltmak için hareket eder, ayrıca hem hayvan hem de insan çalışmalarında antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi başarılı bir şekilde önlediği gösterilmiştir.

Antrasiklin kardiyotoksitesinin önüne geçmek amacıyla modifiye antrasiklin preparatları, antioksidanlar, serbest radikal süpürücüler, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi antagonistleri, kardiyoselektif beta blokerlerden statinlere kadar bir dizi potansiyel kardiyoprotektif teknik ve terapi literatürde yer almaktadır. Birçoğu hayvan çalışmalarında umut vaat ederken, klinik çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiştir.

Karvedilol; α -antagonist ve non-selektif bir β blokördür. Karvedilol, periferik vasküler alfa 1-adrenoseptörleri bloke ederek toplam periferik direnci azaltmak için etki eder, böylece sistemik arteriyel vazodilatasyon üretirken aynı zamanda miyokardiyal beta-adrenoseptörlerin blokajı yoluyla refleks taşikardiye önler.

Karvedilol ayrıca mitokondrinin kompleks I'inde bulunan NADH dehidrojenazı inhibe eder ve antioksidan aktiviteye sahiptir, lipid peroksidasyonunu serbest radikalleri temizleme yoluyla inhibe eder (223), E vitamini ve glutatyon gibi endojen antioksidanların tükenmesini önler. LDL'nin oksitlenmiş LDL'ye oksidasyonunu önler ve doğrudan sitotoksiktir. Ayrıca monositleri/makrofajları aktive ettiği, köpük hücre oluşumunu uyardığı bilinmektedir (224). Spallarossa ve ark. tarafından yapılan in vitro çalışmalar, karvedilolün Bax:Bcl-2 oranını önemli ölçüde iyileştirerek ve hidroperoksit ile süperperoksit anyonlarının üretimini önemli ölçüde azaltarak apoptozu engelleyebileceğini buldu (225).

Karvedilolün bu yeni özelliği, bu bileşiğin bilinen kardiyoprotektif aktivitesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, antrasikline bağlı kardiyotoksisiteye karşı kardiyoproteksiyon etkisi olabileceği öngörülerek çeşitli çalışmalara dahil olmuştur.

Karvedilol ve plaseboya randomize edilmiş metastatik olmayan meme kanserli yetişkin kadınlarda, DOX'a başlamadan bir hafta önce başlayıp son döngüden bir hafta sonra tamamlanırken, karvedilol alanların LVEF korunurken, plasebo grubunda önemli bozulma görülmüştür (226).

DOX ile tedavi edilen ALL'li 6-12 yaş arası çocukların olduğu kohort 2 gruba ayrılarak

yalnızca bir gruba kemoterapi öncesinde 5 gün karvedilol verildiğinde; karvedilol verilen grupta, son DOX dozundan bir hafta sonra kemoterapi öncesine kıyasla daha yüksek fraksiyonel kısalma (FS) varken, karvedilol almayan grupta FS'de azalma saptanmıştır (227).

Şu anda, yerleşik DOX kardiyomiyopatisi olan hastalarda prognozu iyileştirmek, semptomları hafifletmek ve LV fonksiyonundaki düşüşü durdurmak için kullanılmaktadır (228, 229).

Nebivolol, vazodilatör ve selektif β 1-antagonisti olarak hayvan çalışmalarında kontraktilitenin artmasını sağlarken, DOX alan meme kanserli hastalarda plaseboya kıyasla korunmuş LVEF yoluyla kardiyoproteksiyon göstermiştir (230).

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inhibisyonu; Anjiyotensin II, kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinde sayısız etkiye sahip olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) önemli bir parçasıdır. Kronik DOX kaynaklı kardiyotoksisite için, Anjiyotensin II kardiyak remodelling ve fibrozise aracılık etmede rol oynar (231). Bu sebeple çeşitli kardiyak durumların yönetiminde hedef haline gelmiştir ve ACE inhibitörleriyle birlikte çalışmalar yapılmıştır (232). Nakamae ve ark. bir anjiyotensin II blokeri olan valsartanın, non-Hodgkin lenfomalı 40 yetişkin üzerinde yapılan randomize bir çalışmada DOX kaynaklı kardiyak hasarı azalttığı sonucuna varmışlardır (233).

PRADA çalışmasında, kardiyak disfonksiyonun önlenmesi için adjuvan FEC kemoterapisi (florourasil, epirubin ve siklofosfamid) uygulanan 120 erken meme kanserli hastada kandesartan ve metoprololün kardiyoprotektif özelliklerini çift kör çalışmada, hastalar kandesartan-metoprolol, kandesartan-plasebo, metoprolol-plasebo veya plasebo-plasebo alacak şekilde randomize edilmiş. Kandesartan ile eşzamanlı tedavi, global LV fonksiyonundaki erken düşüşe karşı koruma sağladığı görülmüştür (234).

ACE inhibitörleri ile Karvedilonun kombine bildiğimiz en büyük randomize kontrollü çalışma olan OVERCOME çalışmasında, Enalapril ve karvedilol ile kombine tedavi, yoğun kemoterapi ile tedavi edilen malign hemopatili hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu önleyebildiği görülmüştür (232).

LVEF'de düşme meydana geldiğinde ACE inhibitörlerinin ve β -blokerlerin hemen başlatılması, fonksiyonun geri kazanılması için önemlidir (55, 235). Cardinale ve ark. yüksek doz kemoterapi ile tedavi edilen erişkin kanser hastalarından oluşan kohortta, artmış troponin I değeri ile tanımlanan yüksek riskli hastalara enalapril ile erken tedavi, geç kardiyotoksisite gelişimini engelliyor gibi görünmektedir (236).

Kalsiyum antagonistleri; Milei ve ark. prenilamin ile yaptıkları çalışmada prenilaminin kardiyoprotektif bir ajan olabileceği düşünülse de yeterli randomize kontrollü

çalışmaya ihtiyaç vardır. Kraft ve ark. verapamil ile yaptıkları çalışmada ise anlamlı fark bulamamışlardır(237, 238).

Selenyum; toprakta ve bazı gıdalarda az miktarda bulunan bir eser elementtir. Glutasyon peroksidaz için kofaktörüdür. Serbest radikallerin detoksifikasyonunda görev alır ve oksidatif doku hasarını önleyen bir antioksidandır. Selenyum'un yetersiz olduğu coğrafyada yaşayanlarda KMP geliştiği gözlenmiştir (239, 240). Taçyıldız ve arkadaşlarının kliniğimizde kanserli çocuklarda yaptıkları çalışmalarında; yüksek pro-BNP seviyelerine sahip antrasiklin alan çocuklara Selenyum takviyesinin ardından pro-BNP ve EKO bulgularında iyileşme görülmüştür (241).

Sildenafil; fosfodiesteraz-5 inhibitörü olup iskemik ve reperfüzyonla ilişkili kalp hasarını azalttığı bilinen sildenafil, mitokondriyal ATP duyarlı kanal kanallarının açılması üzerindeki etkisinin DOX kardiyotoksitesini önlemeye çalışarak kardiyoprotektan etki göstermektedir (242).

Çocuklarda sildenafil, konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon için iyi bilinen bir ajan olmasına rağmen kardiyoprotektan etkisinin geçici olup olmadığını, geç kardiyomiyopati gelişimine karşı koruyup korumadığını ve gelişebilecek yan etkileri belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Statinler; Lipid düşürücü etkilerine ek olarak anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkisinden dolayı kardiyoprotektan olarak düşünülse de malign melanom ve kolon kanserleri hastalarda LVEF değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (243, 244).

Adiponektin; glikoz, insülin, trigliserit seviyeleri ve vücut kitle indeksi ile negatif, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği gösteren Adiponektin, vasküler endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve makrofajlardan sitokin üretimini baskılayarak aterosklerozun erken evrelerinde meydana gelen inflammatuar süreçleri inhibe eder (245). Konishi ve ark. fareler üzerinde yaptıkları in vivo çalışmalarında adiponektinin DOX kaynaklı kardiyomiyopatiyi antiapoptoz yoluyla azaltabileceğini göstermiş olsa da bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (246).

Eritropoietin (EPO); DOX kaynaklı kardiyomiyositlerin atrofik dejenerasyonunu ve kardiyak fibrozisi önlemektedir. Li ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik hasar öncesinde veya sırasında EPO alan kardiyak doku, gelişmiş LV kontraktilesi ve kardiyak iyileşme göstermiştir (247). EPO tedavisinin hastalarda sağkalım sonuçları ve olası yan etkileri ile ilgili gerçek etkileri, özellikle çocuklarda, tam olarak belirlenmemiştir.

Probukol; DOX ile kullanımda kardiyoprotektan olarak, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı azaltmaya yardımcı olabilecek bir antioksidan ve lipid düşürücü bir ajan olmasının

yanısıra endojen antioksidan enzim aktiviteleri üzerinde de bir etkiye sahiptir (248, 249). GPX aktivitesinde DOX kaynaklı düşüşleri engellemekle birlikte, SOD aktivitesini de arttırdığı görülmüştür. Böylece, probukolun endojen antioksidan rezervini geliştirdiği ve miyokardiyal yapı ve işlevi iyileştirdiği öne sürülmüştür (39, 250, 251).

N-asetilsistein; antioksidan özelliklere sahiptir ve bu nedenle ROS hipotezine bağlı olarak faydalı olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışmalar, DOX'un neden olduğu KMP'yi önlemede veya tersine çevirmede N-asetilsisteinin faydasını göstermede başarısız olmuştur (252, 253).

Koenzim Q10 (CoQ 10); tüm aerobik organizmalar tarafından sentezlenen endojen bir lipittir. Mitokondride, ATP üretimi için gereklidir. Kompleks I ve II/III arasında bir elektron taşıyıcısı olarak görev alarak, iç mitokondriyal zar boyunca protonları transfer eder. Böylece hücrel redoks döngüsünde rol oynar. DOX, CoQ10'un mitokondriyal biyosentezini inhibe eder. Bu nedenle, miyokartta bir CoQ10 eksikliği gelişebilir. Kemoterapiden önce veya kemoterapi sırasında CoQ10'un plazma seviyelerinin artırılması kardiyotoksisitenin önlenmesinde faydalı olabilir; DOX'a maruz kalma sırasında profilaktik olarak verilen ek CoQ10 kardiyotoksisiteyi iyileştirebilir (254).

ALL ve HL'li 20 çocuktan oluşan bir kohortta, kontrol grubundaki çocuklarda antrasiklin kemoterapisini takiben EKO ile ölçülen interventriküler septum duvar kalınlaşmasında azalma olduğu görülmüş ancak bu daha büyük çalışmalarda tekrarlanmamıştır (255).

E vitamini (tokoferol), sekiz homojen bileşikten oluşan bir gruptur. α tokoferol, sentetik bir türevidir ve hücre zarlarının önemli bir yapısal bileşeni olan çoklu doymamış yağ asitlerini peroksidasyondan koruyan bir serbest radikal temizleyici olarak görev yapar (256).

Diyet E vitamini takviyesinin kardiyak mitokondriyal zarları tokoferol ile zenginleştirmesine rağmen, uzun süreli DOX tedavisinin neden olduğu KMP'ye karşı korumak için yeterli olmadığı görülmüştür (257).

Egzersiz, düşük kan basıncı, kilo kaybı ve lipid profili üzerine etkisiyle kalp üzerine faydaları bulunmaktadır. Ayrıca NO düzeylerini, eNOS mRNA'sını ve antioksidan olan SOD ve GPX'i artırarak reaktif oksijen radikallerinin azalmasına yardımcı olur (258, 259).

4.3.1. Deksrazoksan

Deksrazoksan bir bisdioksopiperazindir ve razoksanın rasematıdır. ADR-925, antrasiklin-Fe kompleksinden veya hücre içindeli serbest Fe'i bağlayarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasını önler. Deksrazoksan (DEX) DOX komplekslerinde Cu^{+2} ve Fe^{+3} gibi

geçiş metal iyonlarını şelatladığı gösterilen etilendiamintetraasetik asidin (EDTA) bir bis (dioksopiperazin) türevidir (260).

DEX ve razoksan, stereoizomer olmak üzere, 1972'de klinik farmakolog Eugene Hellman tarafından keşfedildi. Her ikisi de anti-kanser ajanları olarak araştırılmış olsa da DEX, kardiyoprotektif özellikleri nedeniyle daha yaygın olarak kullanılmaktadır (261).

DEX, kanser hastalarında antrasikline bağlı kardiyotoksisiteyi önlemek için 1980'lerden beri kullanılmaktadır. ABD, Kanada (Zinecard™), Avrupa (Cardioksan™) ve diğer ülkelerde DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteyi azaltmak için bir kardiyoprotektif ajan olarak lisans almıştır.

DEX, American Society of Clinical Oncology (ASCO) tarafından 2002 ve 2008 yılında yayınlanan güncelleme kılavuzlarında pediatrik malignitelerin tedavisinde DEX kullanımı için yeterli kanı bulunamaması nedeniyle öneride bulunamazken, 300 mg/m² den fazla antrasiklin alan ve mevcut tedavisine antrasiklin ile devam edilmesi planlanan metazatik meme kanserli yetişkin hastalarda kullanımını önermişlerdir (72).

DEX'a, FDA tarafından "**Antrasiklinlerle tedavi edilen 0 ila 16 yaş arası çocuklar ve yetişkinler için kardiyomiyopatinin önlenmesi**" için Ağustos 2014'de onay verilmiştir (85). Bu karar, tedaviyi uygulayan hekimin takdirine bağlı olarak, hemen hemen tüm çocukların ilk antrasiklin dozundan başlayarak DEX almasına izin verir.

Avrupa Komisyonu (EP), Temmuz 2017'de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) tavsiyelerini uygulamak için Avrupa Birliği (AB) çapında bir karar yayınladı (87).

DEX ayrıca Avrupa'da antrasiklin ekstrevasiyon hasarını önlemek için lisanslı olup (Savene™) ABD'de bu kullanım için orphan ilaç statüsüne sahiptir (Totect™).

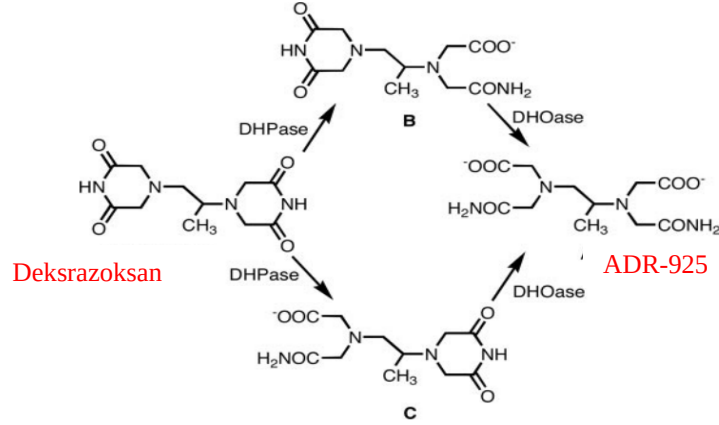
Şu anda, antrasiklin kardiyoproteksiyonu için FDA ve EMA onaylı tek kardiyoprotektif tedavi, antrasiklin aktivitesini azaltmadan ve sekonder maligniteleri arttırmadan antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı etkili birincil kardiyoprotektif koruma sağlayan DEX'dir (262).

4.3.1.1. DEX Biyokimyasal Yapısı

DEX, ICRF-187 ((+))-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-l-yl) propane olarak da adlandırılır. DEX hücreye diffüze olarak ve tek halkalı açık ara ürünler B ve C'ye (Şekil 6) ve daha sonra tamamen halka açık metal iyon şelatlama formu ADR-925'e hidrolize ederek bir kardiyoprotektif ajan olarak hareket eder (263).

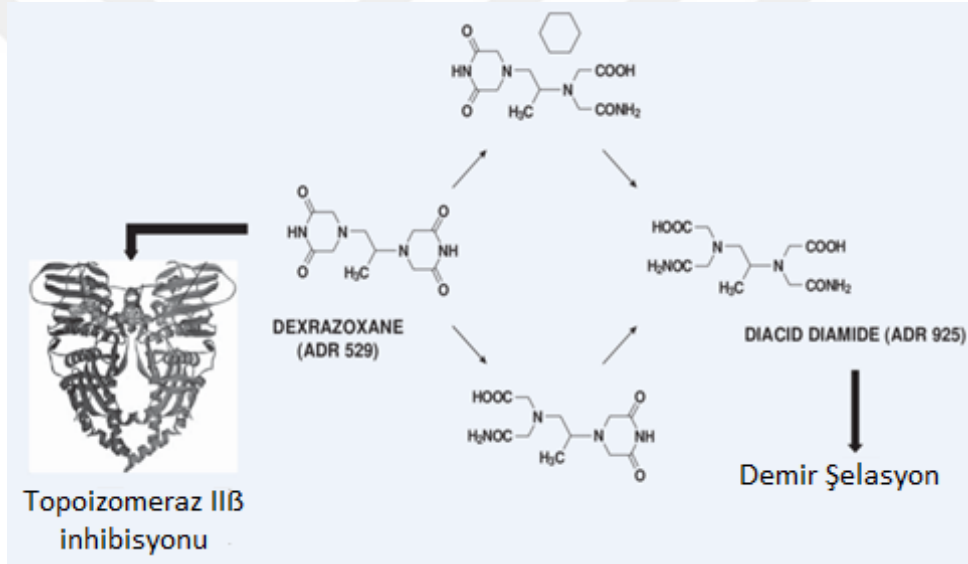
Dihidropirimidinaz (DHPase) ve dihidroorotaz (DHOase) DEX'in metabolize edilerek EDTA'ya benzeyen ADR-925 formuna dönüşmesinde görev alan iki enzimdir. Karaciğer ve böbrekte bulunan DHPase, sadece DEX'i hidrolize edebilen ve DEX'in B ve C'ye

metabolizmasından birincil olarak sorumlu olan enzimdir (263).



Şekil 6: DEX Metabolizması: Aktif metaboliti olan ADR-925'e dönüşüm yolu

DHOase ise sadece hidrolazın B ve C'yi enzimatik olarak ADR-925'e hidrolize edebildiği gösterilmiştir (123, 263, 264).



Şekil 7: DEX'in topoizomerez 2 inhibisyonu ve ADR 925'in Fe şelasyonu sağlayan etki mekanizması

DEX farmakolojisi ve etki mekanizmasına katkıda bulunabilecek iki biyolojik aktiviteye sahiptir. Ön ilaç olarak hidrolize EDTA tipi formu Fe'yi şelatlayabilir ve DOX kaynaklı kardiyak miyositlerde oksidatif hasarı önleyebilir. İkincisi, aynı zamanda Top2'nin güçlü bir katalitik inhibitörüdür (123).

DEX'in esas etki mekanizmasının, Fe şelatörü etkisiyle olduğu düşünülmektedir. DEX, Fe⁺³ 'ü bağlayarak, lipid peroksidasyonunu ve ATPaz inaktivasyonunu inhibe etmenin yanı sıra DOX'un azalmasını da önleyebilir (265).

DEX'in açık halka hidroliz ürünü olan ADR-925 kardiyomyositler içinde oluşarak, semikion redoks geri dönüşümü ve serbest radikallerin üretimi ile kardiyomyositlere zarar veren oldukça toksik Fe-antrasiklin komplekslerinin konsantrasyonunu azaltarak Fe'yi

antrasiklinlerle komplekslerinden uzaklaştırır (Şekil 7) (120, 266). DEX, mitokondride birikimi membran potansiyeli tarafından kontrol edilen bir katyonik boya olan JC-1 ile ölçüldüğü üzere miyosit mitokondriyal membranının DOX kaynaklı depolarizasyonuna karşı koruma sağlar (139).

DEX'in önemli bir ikinci biyokimyasal özelliği, Top2'nin katalitik aktivitesinin güçlü bir inhibitörü olmasıdır (267). Top2, DNA'da geçici çift sarmallı kırılmalar yaparak ve ayrı bir çift sarmallı segmenti kırılmadan geçirerek hareket eder. Böylece DNA topolojisini değiştirir ve replikasyon ve transkripsiyon Top2, sağlam bir DNA çift sarmalının ikinci bir sarmalda yapılan geçici bir çift sarmallı kırılmadan geçmesini katalize ederek DNA topolojisini değiştirir. Replikasyon ve transkripsiyon sırasında meydana gelen stresi hafifletmek ve mitoz sırasında DNA heliks sarmalının ayrılması için kritik öneme sahiptir (268). DEX, DOX başta olmak üzere Top2 inhibisyonu yapan diğer antrasiklinler amsakrin, mitoksantron ve etoposid gibi antikanser ilaçları gibi DNA iplikçik kırılmalarını indüklemeyiz (267, 268).

Top2 inhibitörleri, normalde geçici bir Top2-DNA kovalent kompleksinin stabilizasyonu yoluyla hareket eder. Top2a'nın ekspresyonu hücre döngüsüne özgüdür ve çoğunlukla, hücreler bölünmeye uğradığı G₂/M fazında eksprese edilir. DNA replikasyon kompleksinin bölünebilir kompleks ile çarpışmasının, normalde geçici DNA çift sarmal kopmalarını, hücre bölünmesinin inhibisyonu ile sonuçlanan kalıcı çift sarmal kopmalarına dönüştürdüğü düşünülmektedir (268). DEX, başlangıçta bir antitümör ajanı olarak geliştirilmiş ve antitümör aktivitesi Top2'yi inhibe ederek, mitoz sırasında DNA iplik ayrılmasını önler (267, 269).

DEX'in kullanıldığı çoğu klinik çalışmada bir antrasiklin kardiyoprotektanı olarak, kemoterapötik rejimin genel toksisite profilini, nötropeni veya trombositopeni düzeylerinin hafifçe baskılanması dışında önemli ölçüde değiştirdiği görülmemektedir (260). Bununla birlikte, kemik iliği baskılanması genellikle sadece önerilen dozun çok üzerindeki dozlarda meydana gelir (270).

Bir Cochrane incelemesi, önemli kardiyak hasar bekleniyorsa DEX'in kullanılmasını önermektedir, Ayrıca, DEX ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. DEX'in randomize çalışmalarda antrasiklin tedavisine karşı etkili olduğu kanıtlanmış tek kardiyoprotektan olduğu düşünülmektedir (54).

DEX'in kardiyoprotektif etkisi bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Tedavinin başlangıcından itibaren tedavi rejimine DEX dahil edilerek antrasiklinlerin kardiyotoksik riskinin azaltılması, tedavi döngüsü başına birim antrasiklin

dozunun artırılmasına, tedavi süresinin uzatılmasına ve daha önce tedavi görmüş hastalarda tedavide tekrar antrasiklin kullanılmasına izin vermektedir (12).

Tek bir çalışma temelinde, DEX in antrasiklinlerin antitümör aktivitesine müdahale edebileceği endişesi vardı fakat bu çalışmanın ve diğer birçok çalışmanın analizi, kardiyoprotektif dozlarda verilen DEX'in antrasiklinlerin antitümör etkinliğini değiştirmedığını göstermektedir (12, 271).

4.4. Kardiyotoksisite Tedavisi

Mevcut yönetim modaliteleri, semptomlar ortaya çıktığında sadece semptomatik rahatlamaya değil, aynı zamanda artan afterload ve azalmış kontraktilite gibi anormallikleri düzeltmeye odaklanır.

Hayat tarzı değişiklikleri (sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma, düzenli egzersiz, kilo kontrolü) mutlaka önerilmelidir. Kemoterapinin indüklediği kardiyotoksisite korunma ve/veya tedavisinde farmakolojik olmayan strateji olarak özellikle aerobik egzersizler önerilir. Yürüme, bisiklet sürme ve hatta ileri derecede fiziksel egzersiz test edilmiştir ve egzersizin yoğunluğu arttıkça daha faydalı olduğu görülmüştür. Fakat hastaların bitkin düşecek kadar yoğun egzersiz yapmamaları önerilmelidir (104, 272).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), KY tedavisinde temel noktasıdır. ACE, anjiyotensin I'i aktif bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüştürerek kan basıncını kontrol eden renin anjiyotensin sisteminin bir parçasıdır. Bu nedenle enalapril, zofenopril ve lisinopril dahil olmak üzere ACE inhibitörleri kullanılmıştır. Enalapril ise, mitokondriyal solunum ve serbest radikaller üzerine etkisiyle, antioksidan olarak da bilinmektedir. Fakat, uzun süreli kullanımları etkinliklerini 6-10 yıl sonra azalmaktadır (152).

Karvedilol dahil beta blokerler, adrenalini bloke eder ve kan basıncını düşürerek işlev görür. Ayrıca antrasiklin kaynaklı hücre içi Ca^{+2} yüklenmesini önlediği ve miyokardiyal kontraktiliteyi iyileştirdiği gösterilmiştir (151, 273).

Antrasikline bağlı kardiyomiyopatiye ikincil son dönem kalp yetmezliğinde, diğer nedenlere bağlı birçok son dönem kalp hastalığı vakasında olduğu gibi, transplantasyon uygulanabilir bir seçenek olmaya devam etmektedir (274). Belirgin restriktif kardiyomiyopatisi olan hastalarda diüretikler, ardyük azaltma veya diğer tedavilerle yapılan terapötik denemelere yanıt verilmemesi, kalp-akciğer transplantasyonu ihtiyacını önlemek için bu popülasyonda kalp transplantasyonunun erken listelenmesine neden olmuştur (275). Donör kalplerinin sınırlı mevcudiyeti, organ nakli bekleyen tüm hastalar için bir sorun olmaya devam etmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Bu çalışmada, Kasım 2009 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve çocukluk çağı kanserleri tanısı alarak izlenmiş/izlenmekte olan 0-18 yaş arası DEX ile Antrasiklin alan 55 hasta ve Antrasiklin alan 87 hasta olmak üzere, toplam 142 hastanın dosya, klinik ve/veya hastane kayıt sistemleri taranarak verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

5.2. Araştırmanın Deseni

Hastalar Kasım 2009-Mart 2019 yılları arasında sadece Antrasiklin alan hastalar ile Mart 2019-Haziran 2021 yılları arasından Antrasiklin + Dekrazoksan alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların; Doğum tarihi, cinsiyeti, tanısı, tanı tarihi, tanı yaşı, aldığı total Antrasiklin dozu, tedavi süresi, antrasiklin öncesi-sonrası ekokardiyografik veriler, izlem süresi, Kardiyak yan etkiler, Kardiyak yan etki geliştiği dönemdeki EKO bulguları, biyobelirteç (NT-Pro BNP ve Troponin), primer tümör bölgesi, tanıda metastaz varlığı, izlemde metastaz varlığı, Relaps, Relaps tarihi, Exitus, Exitus tarihi, RT alıp almadığı aldığı, aldıysa aldığı bölge ve RT dozu, Siklofosfamid alıp almadığı, aldıysa siklofosfamid dozu, ek hastalık varlığı kaydedildi.

Deksrazoksan'ın Mart 2019 da ülkemizde ruhsat almasıyla birlikte Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Kliniği olarak Antrasiklin alan çocukluk çağı kanseriyle takip ettiğimiz hastalarda kardiyoprotektan olarak kullanılmaya başlandı. Bu çalışmada Mart 2019'dan Haziran 2021'e kadar ilk doz Antrasiklin alanlara hastalara DEX eş zamanlı başlanarak vaka grubunu oluşturuldu. Kasım 2009'dan Mart 2019'a kadar çocukluk çağı kanseriyle izlenen Antrasiklin alan hastaları kontrol grubu olarak oluşturuldu.

Çocukluk çağı kanserleri ile izlediğimiz hastalar Lösemi, Lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin), Nöroblastom, Wilm's tümörü, Ewing sarkom, Osteosarkom, Hepatoblastom, Sinoviyal Sarkom ve ATRT tanılarında oluşmaktadır. Vaka grubundaki;

- Lösemi hastalarına; COG AALL 1231, COG AALL1131, COG AALL 0331, COG AALL1231
- Lenfoma hastalarına; ABVD, R-ABVD, R-CHOP, COG ANHL01P1
- Nöroblastom hastalarına; TPOG NBL 2009
- Wilms tümörü hastalarına; SIOP

- Ewing sarkom hastalarına; VAC / IE
- Osteosarkom hastalarına; Euromos
- Hepatoblastom hastalarına; AP
- Sinoviyal Sarkom hastalarına; DOX-IFO
- ATRT hastalarına; MUV ATRT protokolleri uygulandı.

Kontrol grubundaki;

- Lösemi hastalarına; COG AALL 1231, COG AALL1131, COG AALL 0331, COG AALL1231, LBM 96AAML 0531, COG AALL 0232, COG OA5971, COG AALL 0932
- Lenfoma hastalarına; POG 9317, ABVD, R-ABVD, POG 9377, CCG 106 B, BFM-NHL
- Nöroblastom; TPOG NBL 2009
- Wilms tümörü; SIOP
- Ewing sarkom VAC / IE
- Osteosarkom; Euromos
- Hepatoblastom; AP
- Sinoviyal Sarkom; DOX-IFO
- ATRT: MUV ATRT prokolleri uygulandı.

Hastalara DOX protokollere bağlı kalınarak uygun doz ve yöntemle verildi.

DEX, vaka grubundaki antrasiklin alan hastalara, antrasiklin verilmeden 30 dakika önce iv infüzyonla (Doz oranı: Deksrazoksan/DOX=10/1) verildi.

Hastaların kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmek için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde GE Vingmed Ultrasound AS N-3191 Horten, Norway Model: Vivid7 Pro ile ekokardiyografik verileri elde edildi. Hastaların antrasiklin almadan önce bazal değerleri ile kemoterapötik tedavileri başladıktan sonra 6-12 ayda bir düzenli olarak kardiyak değerlendirmeleri yapıldı. Kardiyak değerlendirmede 'Ejeksiyon Fraksiyonu' temel alındı. Hastaların Antrasiklin öncesi-sonrası EF'leri; Antrasiklin + DEX alan vaka grubu ile sadece Antrasiklin alan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. EF'nin %50'nin altında olması literatüre uygun olarak '**Kardiyak disfonksiyon**' tanımlandı.

En son yapılan EKO ile değerlendirilmesine kadar aldıkları Antrasiklin, Radyoterapi ve Siklofosfamid dozları kaydedildi. Hastaların izleminde Kardiyak disfonksiyon gelişenlerde eş zamanlı cTn ve NT-proBNP değerlerine bakıldı.

Vaka grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Kliniği tarafından değerlendirilen ve malignite tanısı alıp, tedavisi kliniğimizde başlanıp devam eden 0-18 yaş arası DEX ile Antrasiklin alan kız ve erkek hastalar
- 2) Antrasiklin öncesi kardiyak değerlendirme yapılan hastalar
- 3) Antrasiklinlerin ilk dozuyla birlikte DEX alan hastalar

Vaka grubu çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Antrasiklin öncesi kardiyak değerlendirme yapılmayan çocuklar
- 2) Konjenital veya edinsel kardiyovasküler hastalığı olan çocuklar

Kontrol grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Kliniği tarafından değerlendirilen ve malignite tanısı alıp, tedavisi kliniğimizde başlanıp devam eden 0-18 yaş arası Antrasiklin alan kız ve erkek hastalar
- 2) Antrasiklin öncesi kardiyak değerlendirme yapılan hastalar

Kontrol grubu çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) Antrasiklin öncesi kardiyak değerlendirme yapılmayan çocuklar
- 2) Konjenital veya edinsel kardiyovasküler hastalığı olan çocuklar

Etik kurul onayı

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 27 Kasım 2020 tarih ve İ10-618-20 numara ile onaylanmıştır.

5.3. İstatistiksel Analiz

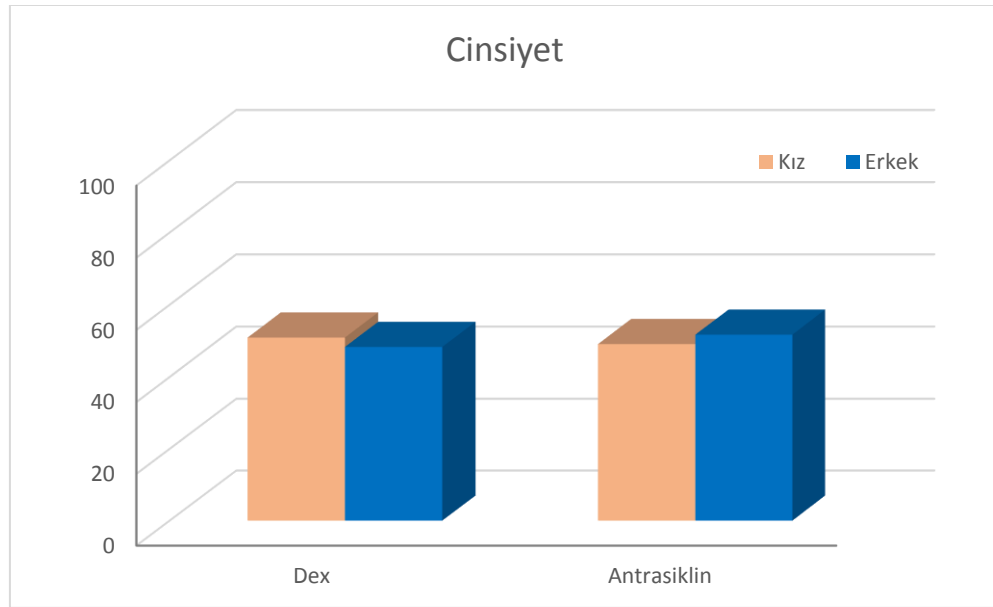
Bu çalışmada katılımcılardan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon test kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Exitus ve EF gelişiminde etkili risk faktörleri Multivariate Logistik regresyon Analizi ile incelendi.

6. BULGULAR

Aralık 2009 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve çocukluk çağı kanserleri tanısı alarak izlenmiş/izlenmekte olan 0-18 yaş arası 142 adet hastanın dosya, klinik ve/veya hastane kayıt sistemleri taranarak verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar Kasım 2009'dan Mart 2019'a sadece Antrasiklin ile tedavi edilen 89 kişilik grup (kontrol grubu) ve Mart 2019'dan Haziran 2021'e kadar DEX +Antrasiklin (vaka grubu) alan 55 hastadan oluşan iki ayrı grup alındı.

Çalışmamıza DEX + Antrasiklin kullanan 55 hasta, sadece Antrasiklin kullanan 87 hasta alındı. DEX + Antrasiklin kullanan hastaların tanı yaşı ortalaması 98.42 ± 66.30 ay, sadece Antrasiklin kullanan hastaların tanı yaşı 105.75 ± 65.25 ay olup iki grup arasında tanı yaşı açısından arasından fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla kümülatif antrasiklin dozu 271.04 ± 123.16 mg/m² sadece Antrasiklin kullanan hastaların kümülatif Antrasiklin dozu 270.52 ± 106.74 mg/m² arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX+Antrasiklin kullanan grubun %50.9'u kız, %49.1'i erkek iken sadece Antrasiklin alan grubun, %48.3'ü kız ve %51.7'si erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları, arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 8: DEX+Antrasiklin alanlarla sadece Antrasiklin alan hastaların cinsiyet dağılımları

Tablo 2: DEX + Antrasiklin alan grup ile sadece Antrasiklin alan grubun demografik özelliklerinin karşılaştırması

	DEX+Antrasiklin		Antrasiklin		Test istatistiği	p
	Ort ± SS		Ort ± SS			
	Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)			
Tanı yaşı (ay)	98.42±66.30		105.75±65.25		U=22221.5	0.474*
	97 (1-207)		114 (1-208)			
Antrasiklin toplam doz	271.04±123.16		270.52±106.74		U=2371.5	0.929*
	240 (120-480)		240 (75-500)			
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kız çocuk	28	50.9	42	48.3	$\chi^2=0.093$	0.760**
Erkek çocuk	27	49.1	45	51.7		
Tanı						
Lenfoma	16	29.1	18	20.7	4.452	0.846**
Osteosarkom	7	12.7	17	19.5		
Ewing	8	14.5	15	17.2		
Lösemi	7	12.7	14	16.1		
Nöroblastom	5	9.1	9	10.3		
Wilms	4	7.3	7	8.0		
Hepatoblastom	5	9.1	5	5.7		
ATRT	2	3.6	1	1.1		
Sinovial sarkom	1	1.8	1	1.1		

* Mann Whitney U test

** Ki-Kare test/Fisher's Exact test

Tablo 3: DEX+Antrasiklin alanlarla sadece Antrasiklin alan hastaların bazal EF değerlerinin karşılaştırılması

	DEX+Antrasiklin		Antrasiklin		Test istatistiği	p
	Ort ± SS		Ort ± SS			
	Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)			
Bazal EF	69.89±4.79		69.60±6.26		U=2212.0	0.561*
	70 (60-809)		69 (59-86)			

* Mann Whitney U test

DEX+Antrasiklin kullanan hastaların bazal EF değerleri ortalaması % 69.89±4.79 iken sadece Antrasiklin kullanan hastaların Bazal EF değerleri % 69.60±6.26 idi ve iki grubun bazal EF değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların bakılan bazal NT-proBNP, bazal troponin değerleri tümüyle normal idi.

Tablo 4: DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların tanı takip özellikleri

	DEX+Antrasiklin		Antrasiklin		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Tedavi						
Devam ediyor (n=138)	11	20	13	15.7	$\chi^2=0.433$	0.510**
Bitti	44	80	70	84.3		
Tanı anında metastaz						
Yok	45	81.8	75	86.2	$\chi^2=0.496$	0.481**
Var	10	18.2	12	13.8		
Takipte Metastaz						
Yok	52	94.5	86	98.9	$\chi^2=2.281$	0.299**
Var	3	5.5	1	1.1		
Relaps						
Yok	52	94.5	75	86.2	$\chi^2=2.480$	0.115**
Var	3	5.5	12	13.8		
Ex						
Yok yaşıyor	52	94.5	66	78.2	$\chi^2=6.909$	0.009
Var ex	3	5.2	19	21.8		
EX nedeni						
Covid	0	0	1	5.3	SAYI AZ	
Kalp yetmezliği	0	0	1	5.3		
Primer hastalık	3	100	17	89.5		
Siklofosfamid						
Yok	26	47.3	35	40.2	$\chi^2=0.682$	0.409
Aldı	29	52.7	52	50.9		
Ek hastalık						
Yok	49	89.1	87	100	$\chi^2=9.910$	0.002
Var	6	10.9	0	0		
Mediastinal Radyoterapi						
Yok	50	90.9	78	89.7	$\chi^2=0.060$	0.807
Var	5	9.1	9	10.3		
RT yeri						
Sol hemitoraks	5	100	9	100	-	-

** Ki-Kare test/Fisher's Exact test

DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların tedavi durumları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların tanıda metastaz, takipte metastaz, relaps durumları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan

hastaların ex oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Sadece Antrasiklin kullanan hastalarda Ex olma oranı daha FAZLA idi. DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Siklofosfamid alma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Ek hastalığı olma oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Sadece Antrasiklin kullanan hastalarda Ek hastalık olma oranı daha DÜŞÜK idi. DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların mediastinal radyoterapi alma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$)

Tablo 5: DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların relaps süre, ex olma süre, siklofosfamid dozu, RT dozu, izlem ay karşılaştırmaları

	Grup1 /grup2 (n)	DEX+Antrasiklin Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Antrasiklin Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Test istatistiği	p
Relaps süre	n=3/12	16.00 $\pm$ 12.16 22 (2-24)	40.25 $\pm$ 31.29 37 (5-107)	U=10.0	0.295*
Ex olma süre	n=3/19	21.00 $\pm$ 9.16 19 (13-31)	35.42 $\pm$ 18.13 37 (9-72)	U=15.0	0.226*
Siklofosfamid doz	n=29/52	5072.41 $\pm$ 2417.33 4500 (2000-8400)	5024.04 $\pm$ 2402.25 4200 (900-10400)	U=742.5	0.908*
RT dozu	n=5/9	2376.00 $\pm$ 1369.92 2160 (1200-4680)	4068.89 $\pm$ 1840.97 4500 (1650-6660)	U=9.5	0.083*
İzlem ay	n=55/87	21.12 $\pm$ 9.81 22 (2-38)	58.87 $\pm$ 33.25 48 (0-128)	U=920.0	<0.001*

* Mann Whitney U test

DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların relaps süreleri arasında fark bulunmadı. DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların ex olma süreleri arasında fark bulunmadı. DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Siklofosfamid doz değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların RT dozları arasında fark bulunmadı. DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların İzlem ayları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Antrasiklin kullanan hastaların İzlem ayları daha FAZLA idi.

Tablo 6: DEX alan hastalarda ve Antrasiklin alan hastalarda ayrı ayrı Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerlerinin karşılaştırılması

	Bazal EF	Antrasiklin sonrası EF	Test istatistiği	p
	Ort ± SS	Ort ± SS		
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)		
DEX alanlarda	69.89±4.79 70 (60-80)	69.15±5.10 69 (60-78)	Z=-0.672*	0.502
Antrasiklin alanlarda	69.60±6.26 69 (59-86)	63.97±7.10 65 (18-78)	Z=-5.241	<0.001

*Wilcoxon test

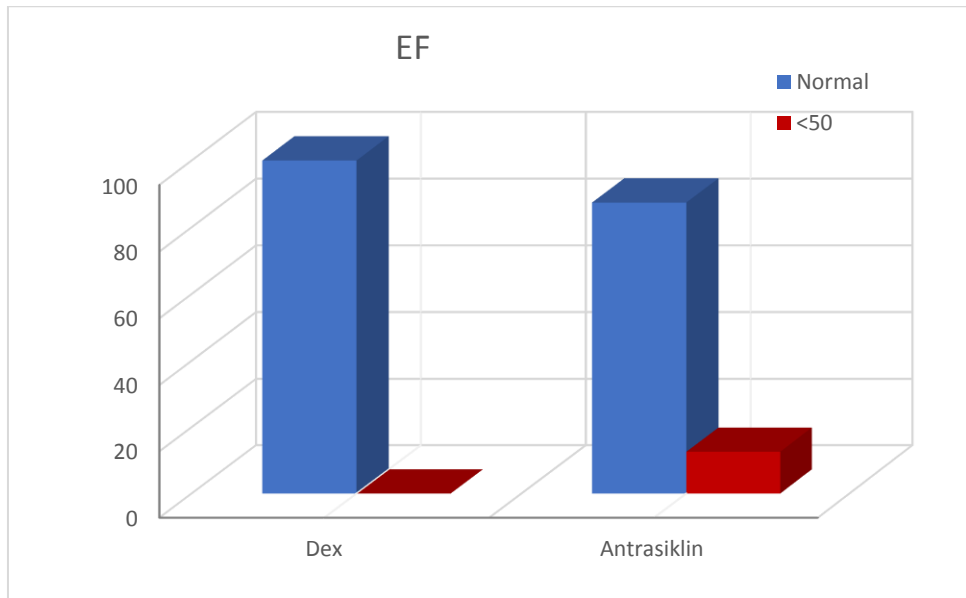
DEX alan hastalarda Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Antrasiklin alan hastalarda Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). Antrasiklin sonrası EF değerleri Bazal EF değerlerine göre daha düşük bulundu.

Tablo 7: DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastalarda kardiyak disfonksiyon gelişme oranlarının karşılaştırılması

Grup	EF Normal		EF <50		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Dex alan	55	100	0	0	$\chi^2=7.538$	0.006**
Dex almayan	76	87.4	11	12.6		

*Ki-kare test

DEX alan hastaların izleminde, hiç birinde EF düşüklüğü saptanmadı, DEX almayan hastaların %12.6'sında EF düşüklüğü saptandı. DEX alan hastalarla almayan hastaların EF düşüklüğü oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). DEX almayan hastalarda EF düşüklüğü daha FAZLA bulundu.



Şekil 9: DEX + Antrasiklin alanlarla sadece Antrasiklin alan hastaların EF dağılımları

Tablo 8: EF değeri % 50'nin altında olan hastalarda (11 hasta) EF, NT-proBNP ve Troponin değerleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)
LV disfonksiyon EF (n=11)	37.91±8.06 36 (22-49)
BNP (n=11)	12333.27±1221.31 9137 (30-35000)
Troponin (n=11)	1338.00±1606.60 746 (3-5164)

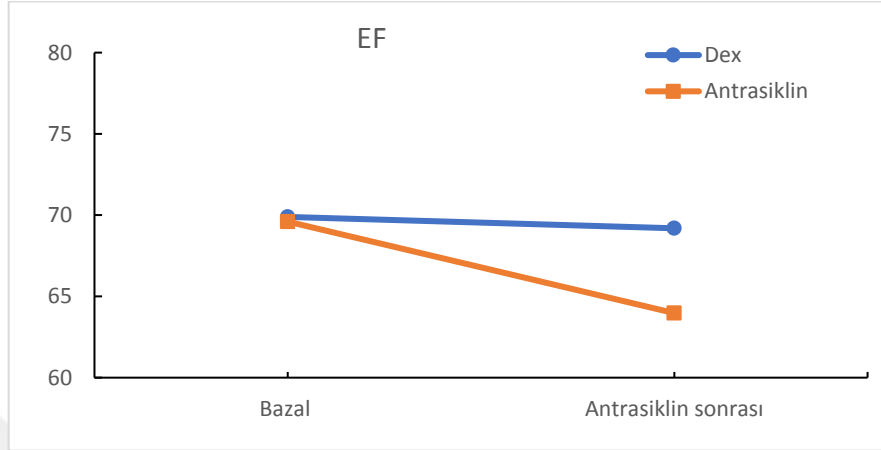
EF düşüklüğü olan hastalarda ortalama EF % 37.91 ± 8.06 , ortalama BNP 12333.27 ± 1221.31 , ortalama Troponin 1338.00 ± 1606.60 ile kardiyak disfonksiyon gelişmiş hastalarda cTn ve NT-pro BNP değerleri yüksek olarak saptandı.

Tablo 9: DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Antrasiklin sonrası özellikleri

	DEX+Antrasiklin	Antrasiklin	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Antrasiklin sonrası EF	69.15±5.10 69 (60-78)	63.97±7.10 65 (18-78)	U=1193.5	<0.001*

* Mann Whitney U test

DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Antrasiklin sonrası EF değerleri arasında fark saptandı ($p<0.001$). DEX+Antrasiklin kullanan hastalarda Antrasiklin sonrası EF değeri daha YÜKSEK bulundu. DEX+Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların bakılan Antrasiklin sonrası NTpro-BNP, troponin değerleri normal idi.



Şekil 10: DEX alan hastalarda ve Antrasiklin alan hastalarda Bazal EF değerleri ile Antrasiklin sonrası EF değerleri

Tablo 10: Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların karşılaştırmaları

n=87	EF Normal (n=76) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	EF <50 (n=11) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Test istatistiği	p
Tanı Yaşı	104.17±67.14 109 (1-208)	116.64±51.62 119 (21-196)	U=376.5*	0.596
Antrasiklin toplam doz	266.01±108.47 240 (75-500)	301.64±92.29 300 (158-430)	U=326.0*	0.236
Siklofosfamid toplam doz (n=81)	n=43 4954.65±2445.66 3950 (900-10400)	n=9 5355.56±2288.61 4800 (2400-8400)	U=171.0	0.601
RT dozu	n=7 3588.57±1766.41 3000 (1650-6660)	n=2 5750.00±1060.66 5750 (5000-6500)	U=2.0	0.222
Kardiyak disfonksiyon gelişme süresi	-	30.63±31.64 15 (3-89)	-	-
İzlem ay	54.22±31.71 49 (0-115)	51.45±44.29 41 (1-128)	U=366.0	0.506
Ex olma süresi	n=13 37.00±18.61 32 (15-72)	n=6 32.00±18.22 38.5 (9-53)	U=35.00	0.765

*Mann Whitney U testi

Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının tanı yaşları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının Antrasiklin ve Siklofosamid toplam dozları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının RT dozları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının izlem süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının ex olma süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 11: Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların Antrasiklin dozlarının $<250 \text{ mg/m}^2$ ve $>250 \text{ mg/m}^2$ olma oranlarının karşılaştırması

N=87	EF Normal		EF <50		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Anrasiklin toplam doz						
<250 mg/m ²	41	53.9	4	36.4	χ^2 =1.190	0.275
>250 mg/m ²	35	46.1	7	63.6		

*Ki-kare test

Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların Antrasiklin dozlarının $<250 \text{ mg/m}^2$ ve $>250 \text{ mg/m}^2$ olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 12: Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların cinsiyet karşılaştırması

		EF Normal		EF <50		Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet							
Kız		34	44.7	8	72.7	χ^2 =3.015	0.082
Erkek		42	55.3	3	27.3		

Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 13: Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların yaş gruplarının karşılaştırılması

	EF Normal		EF <50		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Tanı yaşı						
<48 ay	21	27.6	1	9.1	$\chi^2 = 1.748$	0.277
>48 ay	55	72.7	10	90.9		

Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların tanı yaşlarının 48 aydan küçük ve büyük olma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 14: Sadece Antrasiklin alan hastalarda (n=87) EF normal olanlarla düşük olanların karşılaştırmaları

	EF Normal		EF <50		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Siklofosfamid						
Hayır almadı	33	43.4	2	18.2	$\chi^2 = 2.546$	0.187
Evet aldı	43	56.6	9	81.8		
Mediastinal Radyoterapi						
Hayır	69	90.8	9	81.8	$\chi^2 = 0.834^*$	0.318
Evet	7	9.2	2	18.2		
EX						
Yok yaşıyor	63	82.9	5	45.5	$\chi^2 = 7.891^*$	0.012
Var	13	17.1	6	54.5		

*Ki-kare test/Fisher's Exact test

Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının Siklofosfamid kullanma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının mediastinal Radyoterapi alma oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarla düşük olanlarının ex olma oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). EF <%50 olan hastalarda EX olma oranı daha fazla idi.

Tablo 15: DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastalarda ex olanlarda karşılaştırmalar

	DEX +Antrasiklin (n=3)	Sadece Antrasiklin (n=19)	Test istatistiği	p
n=22	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Ex olma süresi	21.00±9.16 19 (13-31)	35.42±18.13 37 (9-72)	U=15.0*	0.226
Antrasiklin toplam doz	225.00±129.90 150 (150-375)	322.89±77.51 375 (180-435)	U=13.0*	0.160
Siklofosfamid toplam doz (n=17)	n=2 5400.00±4242.64 5400 (2400-8400)	n=15 6486.67±2431.59 7200 (3000-10400)	U=11.0	0.618
RT dozu (n=4)	-	3912.5±2235.46 3750 (1650-6500)	-	-

*Mann Whitney U testi

DEX + Antrasiklin kullanan ve ex olan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan ex olan hastaların Ex olma süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX +Antrasiklin kullanan ve ex olan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan ex olan hastaların Antrasiklin toplam dozları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). DEX +Antrasiklin kullanan ve ex olan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan ex olan hastaların Siklofosfamid toplam dozları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 16: DEX +Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastalarda ex olanlarda karşılaştırmalar

	DEX +Antrasiklin (n=3)		Sadece Antrasiklin (n=19)		Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Siklofosfamid						
Hayır almadı	1	33.3	4	21.1	-	-
Evet aldı	2	66.7	15	78.9		
Mediastinal Radyoterapi						
Hayır	3	100	15	78.9	-	-
Evet	0	0	4	21.1		
Takipte Metastaz						
Yok	1	33.3	18	94.7	-	-
Var	2	66.7	1	5.3		
Tanıda Metastaz						
Yok	2	66.7	13	68.4	-	-
Var	1	33.3	6	31.6		
Ek hastalık						
Yok	3	100	19	100	-	-
Var	-	-	-	-		
Relaps						
Yok	1	33.3	15	78.9	-	-
Var	2	66.7	4	21.1		

Ex olmaya etki eden risk faktörünün incelenmesinde; Cinsiyet, Tanı yaşı, DEX alma, siklofosfamid kullanma, RT alma, tanı anında metastaz, Relaps ve Toplam antrasiklin dozu değişkenleri modele alınmıştır.

Tablo 17: Ex olmaya etkili risk faktörleri için Multivariate Logistik Regresyon Analizi

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p value
Cinsiyet (kız)	1.160 (0.753)	3.190	0.729	13.968	0.124
Tanı yaşı >48 ay	1.067 (1.187)	2.906	0.284	29.784	0.369
Siklofosfamid kullanımı	1.315 (0.867)	3.726	0.681	20.389	0.129
Mediastinal Radyoterapi	0.542 (0.976)	1.719	0.254	11.635	0.579
Tanı anında metastaz	0.501 (0.945)	1.650	0.259	10.517	0.596
Relaps	0.017 (0.915)	1.017	0.169	6.113	0.986
Antrasiklin Toplam doz >250 mg/m ²	0.788 (0.774)	2.200	0.482	10.034	0.308

SE: Standart Error

OR: Odds Ratio

CI: Confidence Interval

Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Ex için Sadece Antrasiklin kullanma, Siklofosfamid kullanımı, etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır. Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Ex için tanı yaşı, cinsiyet, RT alma, relaps ve Antrasiklin Toplam doz değişkenleri ise etkili faktörler olarak bulunmamıştır ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin kullanma EX için etkili risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Sadece Antrasiklin kullanımı ex olmada 4.888 kat artışa neden olmaktadır. Siklofosfamid kullanımı EX için etkili risk faktörü olarak saptandı ($p<0.05$). Siklofosfamid kullanımı ex olmada 5.133 kat artışa neden olmaktadır.

Tanı anında metastaz bulgusu EX için etkili risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Tanı anında metastaz ex olmada 3.667 kat artışa neden olmaktadır.

Kardiyak disfonksiyon gelişimine etki eden risk faktörünün incelenmesinde; Cinsiyet, Tanı yaşı, siklofosfamid kullanma, RT alma, tanı anında metastaz, Relaps ve Toplam antrasiklin dozu değişkenleri modele alındı.

7. TARTIŞMA

Kanserden kurtulmuş, uzun süre hastaliksız yaşam olanağına kavuşan çocuk ve yetişkinlerin en önemli sağlık problemi, tedavinin geç dönem yan etkileridir. Çocukluk çağı kanserlerindeki sağ kalanlarda yan etki insidansı azalmak amacıyla tedavi protokollerinde radyoterapi ve kemoterapi dozlarında azalmaya gidilmesi olumlu sonuçlar doğurmuştur.

Armstrong ve ark.'nın kanserden kurtulanlar için morbidite ve mortalite riskinin yaşam boyu devam ettiğini kardeş popülasyonu ile karşılaştırıldıklarında, 35 yaşından sonra riskin arttığını tespit etmişlerdir. 50 yaşına kadar, hayatta kalanların yarısından fazlası ölüm dahil ciddi, sakat bırakan veya yaşamı tehdit eden bir olay yaşamışlardır (165). Oeffinger ve ark.'nın çalışmasında hastaların %40'ın da tanı konulduktan sonraki 5 yıl içinde kronik bir sağlık durumu olduğu görülmüş ve bu oran tanıdan sonraki 30 yıl içinde %73'e ulaşmıştır (276). Hudson ve ark.'nın tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında, hayatta kalanların 45 yaşına kadar %81'in de en az bir ciddi, sakat bırakan, yaşamı tehdit eden veya ölümcül kronik sağlık durumu geliştirdiğini bildirmiştir (277). Gibson ve ark. Childhood Cancer Survivor Study'den elde edilen verilerle yaptıkları bir çalışmada çocukluk çağı kanserinden kurtulanlarda gelişen kronik sağlık problemlerinin 20 yıllık kümülatif insidansının 1970-1979'da %33'den 1990-1999'da %27.5'e önemli ölçüde düştüğünü göstermişlerdir (278). Burada kanser tedavisinde kullanılan radyoterapi dozlarının azaltılması veya kaldırılması ile kemoterapi dozlarının riske göre uyarlanmış olması etkili olmuştur. Mulrooney ve ark. St. Jude Lifetime Cohort çalışmasında; 1962-1991 yılları arasında tedavi edilen çocukluk çağı ALL'sinden sağ kalanların uzun süreli klinik değerlendirmesine dayanarak, tedavide önemli değişikliklere rağmen, tüm kurtulanlarda kronik sağlık problemlerinin genel kümülatif yükünün yüksek kaldığını, buna karşın morbidite paterninin önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir (31).

British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS), Britanya'da 1940'tan 2006'ya kadar 15 yaşın altında tanı almış, çocukluk çağı kanserinden beş yıl sonra hayatta kalan 34.489 kişiden oluşan popülasyona dayalı bir kohorttur. Kohortta, 50-59 yaşları arasında, ölümlerin %41'i primer neoplazmalara ve %22'si dolaşımsal nedenlere bağlıyken, 60 yaş ve üzeri için %31'i primer neoplazmalara ve %37'si dolaşımsal nedenler olmuştur (29). Mertens ve ark. 60 yaşın üzerinde dolaşım nedenlerinin sonraki birincil neoplazmalardan daha fazla ölümden sorumlu olduğunu göstermiştir (279). Yine benzer şekilde erişkin çalışmasında 63.566 meme kanserli kadında 9 yıllık sağ kalımdan sonra kardiyovasküler ölüm kanser mortalitesinin önüne geçmiştir (280). Bizim çalışmamızda sadece Antrasiklin alan grupta 19

çocukta ölüm görülmüştü. Sistem kayıtlarında bunların 1 hastanın kalp yetmezliğe bağlı, diğer 18 hastanın birincil kanser hastalığının kontrol altında olmaması nedeniyle gerçekleştiği görülmüştür. Ancak analizlerimiz sonucunda kaybettiğimiz 19 hastanın EF normal olanlarla ve EF düşük olanları karşılaştırdığımızda, EF düşük olanlarda ölümün daha fazla oranda gerçekleştiğini görülmüştür. Bu sebeple sistem kayıtlarında kalp yetmezliğine bağlı gelişen 1 ölüm görülse de yaptığımız istatistiklerde ölen 6 hastanın EF'nin <50 olduğu görülmüştür. Bu da aslında 19 hastadan 6'sının (%31) kalp yetmezliği nedeniyle öldüğünü göstermektedir. Sağ kalanların uzun süreli izleminde ölüm sebebinin; dolaşımsal nedenlerin primer neoplazmların önüne geçmesi, geç yan etkilerden özellikle kardiyak sağlığı korumanın ne kadar önemli olduğunu kanıtlamaktadır.

Smith ve ark. randomize kontrollü çalışmalarında çoğunluğu ileri meme kanseri olan kadınlardan oluşan meta analizde antrasiklin olmayan rejimlere kıyasla antrasiklinlerin klinik kardiyotoksisite riskini 5.43 kat, subklinik kardiyotoksisite riskini 6.25 kat, herhangi bir kardiyotoksisite riskini 2.27 kat ve kardiyak ölüm riskini 4.94 kat artırdığını göstermektedir (36). Mertens ve ark. çocukluk çağı kanser hastalıklarından kurtulanların 5 yıllık geç mortalite sebeplerini bildirdikleri çalışmalarında, ciddi kardiyovasküler hastalık riskinin, aynı yaştaki bir genel popülasyondan yaklaşık 8 kat daha fazla durumun ciddiyetini göstermektedir (281). Hancock ve ark. çocukluk ve ergenlik çağındaki Hodgkin lenfomadan sağ kalanları değerlendikleri kohortta, yaşla eşleştirilmiş genel popülasyona kıyasla kardiyak ölüm riskinde 30 kat ve miyokard enfarktüsüne bağlı ölümden 41 kat artış bildirilmiştir. Akut miyokard enfarktüs (AMI)'den ölen yedi hastanın altısı sadece radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Kalp hastalığından ölenlerin tümü, 9 ila 20 yaşları arasında (ortalama 16.7 yıl) mediastene 42 ila 45 Gy alanlardır (282). Bizim çalışmamızda antrasiklin kardiyotoksisitesine bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen on bir hastamız mevcuttu. Kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarımızın yaş ortalaması 116.64 ± 51.62 ay idi. Kalp yetmezliğinden ölen hastamız ise 94 aylıktı ve kardiyak disfonksiyon geliştikten 2 ay sonra ölmüştü.

Armstrong ve ark. 21 yaşın altında tanı alan ve tanı sonrası 24.5 medyan yıl boyunca takip edilen 5 yıllık hayatta kalan 14.359 kanser hastası ve 4.301 kardeşlerle olan CCSS çalışmasında, hayatta kalanların kardeşlerine göre 10 kat daha fazla koroner arter hastalığı riski ile karşı karşıya olduğu görülmüştür (165). Kero ve ark. 0-19 yaş ve 20-34 yaşları arasındaki kanserden kurtulanlarda aynı yaştaki kardeşleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla kardiyomiyopati için 3,6 ve 13,5 kat, iskemik kalp hastalığı için 3.3 ve 1.8 kat arttığını göstermişlerdir (283). Ayrıca Steinhertz'in çalışmasına benzer şekilde, antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonraki 11 yıl içinde 115 hastanın 5'inde hem erken hem de geç KKY geliştiğini göstermişlerdir (62). Bu bulgular, kanserden kurtulanların, antrasiklin tedavisine

bağlı olarak kardiyak morbidite ve mortalitede önceden tanınmayan bir artışa sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, DKMP tanısından sonraki sağkalım 1 yılda %82, 5 yılda %71, 10 yılda %68 (284) civarında iken Towbin ve ark. çalışmasında 10 yıldaki sağ kalım %50'nin altına (285) düşmektedir. Çalışmamızda kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen 11 hastamızın 3'ünde DKMP gelişmişti. DKMP gelişen hastamızdan biri 2 ay içinde ölmüştür. Bu sebeple hastalıksız sağ kalanlarda KMP gelişmesini engellemek büyük önem kazanmaktadır.

Kümülatif antrasiklin dozu; 250 mg/m²'nin altında, makul derecede güvenli kabul edilse de, bu hastalarda KY riski, antrasiklin almayan kişilere göre 3.3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (286). Mulrooney ve ark. 1970 ve 1986 yılları arasında 21 yaşın altında lösemi, beyin kanseri, Hodgkin lenfoma, nonHodgkin lenfoma, böbrek kanseri, nöroblastom, yumuşak doku sarkomu veya kemik kanseri tanısı alan 5 yıllık sağkalımı olan 14.358 kişi ve onların 3899 kardeş grubunu içeren çalışmada, antrasiklin tedavisini 250 mg/m²'nin altında alanlarda KKY riski 2,4 kat ve 250 mg/m²'nin üstünde alanlarda 5,2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (287). Lipshultz ve ark. ise antrasiklin ile tedavi edilen Lösemi hastalarının 15 yıllık takiplerinde %65'inde 228 mg/m² kadar düşük kümülatif DOX dozlarında bile ard yükü artırdığını veya kontraktiliteyi azalttığını göstermişlerdir (11). Bizim çalışmamızda Antrasiklin alan 87 hastanın ortalama antrasiklin dozu 270.52±106.74 mg/m² olup, medyan dozu 240 (75-500) mg/m² idi. Medyan ve ortalama dozlarının birbirine oldukça yakın olması nedeniyle çalışmamızda Antrasiklin dozu ile kardiyak disfonksiyon gelişme arasındaki ilişki bulunamamıştır.

Hequet ve ark. ortalama 300 mg/m² DOX alan 141 yetişkin lenfoma hastasının 39'unda (%27) subklinik kardiyotoksisite geliştiği göstermişlerdir (56). Kremer ve ark. ise 607 sağ kalanların olduğu kohortlarında 300 mg/m²'den fazla antrasiklin alanlarda kalp yetmezliğinin; tedaviden sonra %2 iken, 15 yıl sonra bu riskin %5 olduğunu göstermişlerdir (34). Krischer ve ark. antrasiklin tedavisi alan 6493 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada; 550 mg/m²'nin üstünde antrasiklin alan hastaların, daha düşük kümülatif doz alanlara göre erken kardiyotoksisiteye sahip olma olasılığı 5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (5). Von Hoff ve ark. DOX bağlı KKY insidansını %2.2 olmasına karşılık, kümülatif doza bağımlı olarak 400 mg/m²'de %3, 550 mg/m²'de %7 ve 700 mg/m²'de %18 olduğunu göstermişlerdir (63). Swain ve ark. ise 400 mg/m²'de %4.7, 550 mg/m²'de %26 ve 700 mg/m²'de % 48 ile çok daha yüksek oranlarda KKY geliştiğini göstermişlerdir (77). Aynı çalışmada kardiyak olay gelişme riski ise, 150 mg/m²'de %7, 350 mg/m²'de %18 ve 550 mg/m²'de %65 idir (288). Steinherz ve ark. çocukluk çağı kanserinden sağ kalan 201 hastanın %23'ünün 20 yıl sonra kardiyovasküler hastalığa sahip olduğunu bildirdiler; kümülatif total antrasiklin dozu

400 mg/m²'nin altında iken %11, 400-599 mg/m²'de %23, 600-799 mg/m²'de %47 ve 800 mg/m²'nin üstünde %100'ünde bozulmuş kardiyak fonksiyon görülmüştür. Bu hastaların 9'unda KY ve aritmi gibi geç semptomlar var olup ve üç hasta aniden ölmüştür (62). Çalışmamızda kardiyak disfonksiyon gelişen hastalarımızın aldıkları ortalama Antrasiklin dozu 301.64 ± 92.29 mg/m² idi. Kardiyak fonksiyon gelişenlerde en düşük Antrasiklin dozu 158 mg/ m² aldıktan sonra gelişmiştir. Her ne kadar 250 mg /m² nin altı görece güvenli kabul edilse de biyopsi sonuçları güvenli doz aralığı hakkında net bilgi verememektedir (91, 219). Bizim çalışmamızda 158 mg/ m² kadar düşük dozda bile kardiyak disfonksiyon gelişmesi literatürle uyumludur.

Ciddi EKO anormalliklerinin insidansı uzun takip süresi ile artmıştır (62). Antrasiklin tedavisinden 15 yıl sonra hastalarda geç başlangıçlı aritmiler ve ani ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (68, 289, 290). Bizim çalışmamızda Antrasiklin alan hastalarımızın ortalama takip süresi 58.87 ± 33.25 ay, medyan süre 48 (0-128) aydır. Kardiyak disfonksiyon gelişme süresi medyan 15 aydı ve DEX ile Antrasiklin alan hastalarımızın ortalama takip süresi 21.12±9.81 ay, olup medyan süre 22 aydı. Antrasikline bağlı kardiyotoksiste gelişme süresi medyan 15 ay olması, DEX alan hastaları medya 22 ay izlememiş olmamız ve bu süreçte kardiyak disfonksiyon gelişmemesi DEX' in kardiyoprotektan bir ajan olduğunu desteklemektedir.

Mediastinal Radyoterapinin; kardiyotoksisteye sebep olduğu bilinmektedir (66, 91, 92). Veriler, düşük doz radyasyon tedavisinin bile (1500-3500 cGy) koroner dolaşımda hasara yol açabileceğini ve bunun ancak uzun süreli takip ile ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Hodgkin lenfoma veya nöroblastomdan kurtulanlarda; uzun takip süresi (ortalama 20 yıl), antrasiklinler, sisplatin ve radyasyon tedavisi artmış miyokard enfarktüsü riskini açıklayabilmektedir (287). Aleman ve ark. 41 yaşından küçük Hodgkin lenfomadan kurtulan 1474 kişide kardiyovasküler hastalık (KVH) insidansını değerlendirdikleri 18 yıllık çalışmalarında hastalar antrasiklinler içeren KT ve RT almışlardır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, bu kohort 3.6 kat daha yüksek miyokard enfarktüsü riskine sahiptir (291). Reinders ve ark. pediatrik veya yetişkin Hodgkin lenfomasından sağ kalan ve yalnızca radyoterapi ile tedavi edilen 258 kişi arasında 31 (%12) iskemik olay ve 12 (%4,7) ölüm bildirmişlerdir. Ölüm tedaviden ortalama 11.8 yıl sonra ve ortalama radyasyon tedavisi dozu 3660 cGy ile meydana gelmiştir (292). Bizim çalışmamızda Antrasiklin alan grupta ortalama 4068.89 ± 1840.97 cGy radyoterapi almışlardı. Kardiyak disfonksiyon gelişen 11 hastamızdan 2'si mediastene radyoterapi almışlardı ve ortalama 5750±1060 cGy idi. Çalışmamızda hastalarımızın aldıkları radyoterapinin ölüm üzerinde etkisi görülmemektedir. Bu bizim

kliniğimizde radyoterapi esnasında kalbi korunması korumaya yönelik kullandığımız yöntemlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Antrasiklin uygulama hızının; Haftalık enjeksiyonlar veya 96 saatlik sürekli infüzyonlar gibi doz rejimlerinin, DOX doruk seviyelerinin düşmesi nedeniyle daha az kardiyotoksik olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur (84, 85). Sarkom hastalarında yapılan randomize bir çalışmada, bolus yerine 96 saatlik sürekli infüzyon olarak uygulanan DOX'un kardiyotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (293). Lipshultz ve ark.'nın çalışmasında ALL ve Osteosarkom ile takip edilen çocuklarda, DOX'un farklı bolus dozlarıyla (30, 45, 50, 60, 75 ve 90 mg/m²) uygulamışlardır. Daha yüksek DOX bolus dozlarının, LV kütesini etkilediği ve artan ard yük ve depresif LV fonksiyonu ile sonuçlandığı görülmüştür. Kümülatif doz sınırlı olsa bile, daha yüksek bolus dozlarının, tedaviden yıllar sonra LV fonksiyonundaki bozulmanın önemli bir göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir (86). Başka bir çalışmada, >50 mg/m²'lik maksimum tek doz, düşük dozla ilişkili riskten 2.81 kat daha fazla kardiyotoksisite riski ile ilişkilendirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda hastalarımız Lösemi, Lenfoma, Osteosarkom, Ewing sarkom, Nöroblastom, Willm's tümörü, Hepatoblastom, Sinoviyal sarkom ve ATRT den oluşuyordu. Hastalarımıza prokollerine uygun olarak 50 mg/m² nin altında olanlar iv 30 dakikalık infüzyon şeklinde verilirken 50 mg/m² nin üstünde olanlarda 48 saatlik iv infüzyon uygulandı. DEX ile Antrasiklin ve sadece Antrasiklin alan tüm hastalarda aynı protokoller uygulanması sebebiyle tüm hastalarımıza infüzyon şeklinde verdik.

Yaş; DOX ile maruziyet sırasında 4 yaşın altında olmanın, kardiyak disfonksiyon için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmalarda tanı anında daha genç bir yaşın, LV kütesinde azalma ile ilişkili olduğunu görülmüştür (62, 69, 86, 87). Bizim çalışmamızda antrasiklin alan hastalarımızın tanı yaşı ortalaması 105.75 ± 65.25 idi. Hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının daha büyük olması sebebiyle çalışmamızda yaşın kardiyak disfonksiyona etkisi görülmemiştir.

Cinsiyetin; yapılan bazı çalışmalarda çocukluk çağı kanserinde rol oynadığı görülmüştür (69, 89). Kadın hastalar olumsuz etkilere karşı daha savunmasız görünmektedir. Çalışmamızda Antrasiklin alan grubun %48.3'ü kız, %51.7' si erkekti. Çalışmamızda kardiyak disfonksiyon gelişen 11 çocuktan 8'i (%72) kız çocuktan fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Siklofosfamid kullanımının; Praga ve ark. yaptığı çalışmada kardiyotoksisiteyi etkilemiyor gibi görünmesine rağmen Gottdiener ve ark. yaptıkları çalışmada hematolojik kanserli 32 hasta, yüksek dozlarda siklofosfamid (dört gün boyunca 180 mg/kg) ile tedavi ettiklerinde hastaların %33'ünde perikardiyal efüzyon geliştiği, 9 hastada (%28) KKY ve 6'sında (%19) miyokard yetmezliği nedeniyle öldüğü gösterilmiştir (93, 94). Yine kemik iliği

nakli için dört gün boyunca 50 mg/kg/gün siklofosfamid alan 84 hastanın 14'ünde (%17) kardiyotoksitesi ile uyumlu semptom ve bulgular ortaya çıkıp 14 hastanın 6'sı (%7) KKY nedeni ile kaybedilmiştir (95). Bizim çalışmamızda Antrasiklin alan grupta Siklofosfamid doz ortalaması 5024.04 ± 2402.25 mg idi. Kardiyak toksite gelişen 11 hastanın 9'u protokolleri gereğince Siklofosfamid almışlardır. Bu hastalardaki ortalama Siklofosfamid dozu 5355.56 ± 2288.61 mg'dır. Fakat ölen hastalarımız için Siklofosfamid kullanımını değerlendirdiğimizde; Siklofosfamid kullananların kullanmayanlara göre 5.113 kat ölüm riskini artırdığı görülmüştür.

NT-proBNP seviyeleri ile kardiyak disfonksiyon arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (176, 177).Yüksek doz kemoterapiden 1 ay sonra cTnI artışının kalıcı olduğu grupla yalnızca geçici bir artış gösteren gruplar karşılaştırıldığında, cTnI yüksekliği sebat eden hastalarda daha büyük bir kardiyak bozukluk ve daha yüksek kardiyak olay insidansı ile korele olduğu görülmüştür. cTnI yüksek negatif prediktif değeri (%99) göz önüne alındığında, yüksek doz kemoterapi sonrası yakın kardiyak izlem gerektirmeyen düşük riskli hastalar belirlenebilir fakat geç başlangıçlı kardiyotoksitenin seyri düşünüldüğünde bu hastaların izlemine muhakkak devam edilmesi gerekmektedir. cTn artışı, antrasikline bağlı kardiyotoksitede, kemoterapi sonrası erken dönemde ölçüldüğünde hastaların %21-34'ünde yüksek saptanır (294-296). Böyle bir hasta popülasyonunda cTnI, ilgili klinik ve prognostik etkileri olan akut minör kardiyak hasarın hassas ve güvenilir bir belirteci olarak kabul edilebilir.

Bazal troponin seviyeleri, malign hastalığın yükü nedeniyle yükselebilir. Auner ve ark. AML ve non-Hodgkin lenfoma hastalarının bulunduğu grubun %3.8'inde başlangıçta cTnT seviyeleri >70 ng/L bildirmiştir (297). Lipshultz ve ark. 119 pediatrik ALL hastasının %10'unda başlangıç cTnT >10 ng/L üzerinde olduğunu görmüşlerdir (178). Sistemik dolaşımdaki derin lökositozun kardiyotoksik etkisi, antrasikline maruz kalmadan önce bile koroner dolaşıma yansiyabilir (298, 299). Çalışmamızda hastalarımızda antrasiklin verilmeden önce bakılan cTn ve NT-proBNP değerleri normal olarak saptandı. Kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarımızda cTn ve NT-proBNP değerleri yükseldiği görülmüştür. Bu hastalarımızda ortalama cTnI değeri 1338.00 ± 1606.60 pg/mL iken, NT-proBNP ise ortalama 12333.27 ± 1221.31 pg/mL olarak saptanmıştır.

Kalp fonksiyonunu izlemek için mevcut altın standart, EKO ile ölçülen LVEF'dir. Güncel protokoller tipik olarak 200 mg/m^2 'nin üstünde Antrasiklin alan hastalar için, Antrasiklin öncesi ve sonrasında LVEF'in ölçülmesini önermektedirler (77). Bizde çalışmamızda hastalarımıza Antrasiklin almadan önce, sırasında ve sonrasında EKO ile LVEF' lerini seri şekilde tekrarladık.

DEX, antrasikline bağılı gelişen kardiyak yan etkilere karşı etkili olan bir moleküldür. Pek çok çalışmada kardiyoproteksiyon sağladığı görülmüştür. Lipshultz ve ark. ALL'li çocuklarda DOX tedavisi sırasında kardiyak hasarı azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca, DOX tedavisinin tamamlanmasından 5 yıl sonra bile, onkolojik etkinlikten ödün vermeden uzun süreli kardiyoproteksiyon sağlamıştır. Kızlarda erkeklere göre daha uzun süreli etki göstermektedir (300). Venturini ve ark. ise tümör yanıt oranlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, kontrol ve DEX grupları için sonuçların benzer olduğunu kanıtlamışlardır. Kardiyotoksisite kontrol grubunda %23'ünde meydana gelirken, DEX alan grubun %7'sinde görülmüştür (301). Yüksek doz epirubisin ile tedavi edilen ilerlemiş meme kanserli ve yumuşak doku sarkomlu hastalarda kardiyoproteksiyon sağlarken DEX'in antitümör aktivitesi üzerinde olumsuz bir etkisi bulunamamıştır (302). Yine erişkin hastalar üzerinde Swain ve ark. ileri evre meme kanserli 534 hastanın yer aldığı çok merkezli, çift kör çalışmalarında; hastalara her 3 haftada bir DEX veya plasebo ile randomize edilerek fluorourasil, DOX ve siklofosamid (FAC) vermişlerdir. DEX verilmeyen grupta kardiyak toksisite gelişme riskinin 2,6 kat arttığını göstermişlerdir (303).

Wexler ve meslektaşlarının çalışması, hasta sayısı az olsa da özel ilgi görmektedir. Kemik sarkomlu 33 çocuğa DOX (410 mg/m² kümülatif dozda) uygulanmış. Kardiyak yetmezlik sadece DOX alan 15 çocukta 10'unda (%66.7) gelişirken, DOX + DEX alan 18 çocukta 4'ünde (%22.2) rapor edilmiştir (304). Speyer ve ark. ileri evre meme kanseri olan 150 kadına; DEX ile ve DEX olmadan FAC vermişlerdir. DEX'in kardiyoproteksiyon sağladığını, antitümör aktivitesini değiştirmediğini açıkça göstermişlerdir. Hatta DEX alan grup, daha uzun süre ve daha yüksek dozlarda DOX'u tolere etmiştir. Kümülatif antrasiklin dozunun 700 mg/m²'den fazlasına DEX alanların %34'üne karşı kontrol grubunun %3'ü ulaşabilmiştir. DEX grubunun %14'ü kardiyotoksisite kanıtı olmaksızın 1000 mg/m²'yi aşan DOX almıştır. DEX alan grupta 2 hastaya karşı, kontrol grubunda 20 hastada, KKY gelişmiştir (305). Bu-Lock ve ark. nüks gelişen olan beş çocuğu, kümülatif antrasiklin dozları 550-1650 mg/m² ve DEX ile; nüks gelişen beş çocuğu daha, DEX olmadan 600-1150 mg/m² kümülatif antrasiklin dozlarıyla yeniden tedavi etmişlerdir. DEX olmadan tedavi edilen iki hastada KKY gelişmiş ve çocuklardan biri ölmüştür. Ayrıca başka bir çocukta asemptomatik LV disfonksiyonu gelişmiştir. Buna karşın DEX alan hiçbir hastada KY veya LV disfonksiyonu gelişmemiştir. Küçük hasta popülasyonuna rağmen son dönem malignitesi olan bu grupta yüksek antrasiklin dozlarıyla DEX, oldukça etkili kardiyoproteksiyon sağlamış görünmektedir (306). Schiavetti ve ark. yaptığı çalışmaya; DOX-Daunomisin veya epirubisine DEX ile ve DEX olmadan solid tümörü olan toplam 30 çocuk dahil edilmişlerdir. DEX alan grubun hiçbirinde kardiyak disfonksiyon gözlenmemiştir. DEX almayan grupta, iki hastada

(%13.3) LVEF'da <55 'e ve LV fraksiyonel kısılmada <28 'e düşüş gözlemlenlenmiş olup, birinde (%6,6) DKMP gelişmiştir (307). Swain ve ark. DEX ile daha önce Speyer ve ark.(305) tarafından kullanılanlara benzer protokoller kullanarak çok merkezli çalışma yürütmüştür. Metastatik meme kanseri olan hastalar, FAC-Plasebo veya FAC-DEX almak üzere randomize edilmiştir. DEX alan hastaların %14'ünde ve plasebo alan hastaların %31'inde kardiyak olaylar bildirilmiştir. Toplam 24 hasta klinik KKY ile başvururken; bu hastalardan 2'si DEX ve 22'si plasebo almıştı. DEX tedavisinin, herhangi bir kardiyak olay ortaya çıkma riskini 2,5 kat azalttığı ön görülmüştür. Hatta bu çalışmalardan elde edilen verilerin ara analizleri, DEX kullanımının oldukça yüksek kardiyoproteksiyonu karşısında, protokol etik gerekçelerle değiştirilmek zorunda kalmıştır. Bizim çalışmamızda DEX ile Antrasiklin alan grupta 55 hastamız varken, kontrol grubunda 87 hastamız mevcuttu. DEX ile antrasiklin alan grupta ortalama antrasiklin dozu 271.04 ± 123.16 mg/m² iken, sadece Antrasiklin alan grupta 270.52 ± 106.74 mg/m² idi. DEX ile Antrasiklin alan grupta hiç kardiyak disfonksiyon gelişmezken, sadece Antrasiklin alan grupta 11 (%12.6)'sında kardiyak disfonksiyon gelişmiştir. Kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen 11 hastamızdan 6'si kaydedilmiştir. 5 hastamızın ölüm sebebi primer kanser hastalığının kontrol altında olmamasına bağlı iken, bir tanesi kalp yetmezliği sebebiyle gerçekleşmiştir. Her ne kadar sistemden elde ettiğimiz verilerde sadece Antrasiklin alan gruptaki ölen 19 hastadan 1'inde kalp yetmezliği nedeniyle ölüm gerçekleşse de, sadece Antrasiklin alan grupta EF normal olanlarla EF düşük olanları kıyasladığımızda EF düşük olanlarda ölüm gerçekleşme ihtimalini daha fazla bulduk ($p<0.05$) ve kaybettiğimiz 6 hastada (%54) kardiyak disfonksiyon mevcuttu. Bu, çalışmamızda sistem kayıtlarının dışında birincil kanser hastalıkları nedeniyle ölüm gerçekleşmiş olsa altta yatan kardiyak disfonksiyonun da ölümün sebebi olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda DEX ile antrasiklin alan grupta 3 hastanın ve sadece Antrasiklin alan hastalar arasında 19 hastanın ölmesi ($p<0.01$) anlamlı bulunmuştur. Ayrıca sadece Antrasiklin alan hastalarda kardiyak disfonksiyon gelişme medyan süresi 15 aydır. Çalışmamızda DEX alan grubun medyan izlenme süresinin 22 ay olması, bize hastaları kardiyak disfonksiyon gelişecek kadar izlemiş olmamız sebebiyle DEX'in kardiyak disfonksiyon gelişmesini engellediğini kanıtlamaktadır. Böylece DEX hem kardiyak disfonksiyon gelişimini engellemiş hem de ölümü azaltmış görünmektedir.

Ayrıca çalışmamızda DEX ile Antrasiklin alan ve sadece Antrasiklin alan grubun antrasiklin sonrası EF değerleri karşılaştırıldıklarında, DEX alan grubun Antrasiklin sonrası EF değerleri 69.15 ± 5.10 'a karşı sadece Antrasiklin alan grupta 63.97 ± 7.10 ile göre daha yüksek bulunmuştur ve bu ($p<0.001$) ile istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır.

DEX'in kardiyoprotektif etkisi, düşük kümülatif antrasiklin dozlarında bile görülür. Örneğin, Feldmann ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 150 mg/m² DOX'dan sonra LVEF'de ortalama %6.8'lik bir azalma görülürken, DEX alan hastalarda sadece %1.4'lük bir azalma bildirilmiştir (104). Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanların önündeki uzun yaşam beklentisi içindeki nüks veya ikincil malignite gelişme riski artan kardiyotoksik kemoterapi kullanımını doğuracağından, ilk Antrasiklin dozundan itibaren Deksraksosan kullanımının faydalı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca çalışmalar, DEX'in sadece kardiyak yan etkileri önlemekle kalmayıp, aynı zamanda daha önceki tedavinin sebep olduğu kardiyak olayların kötüleşmesini önlemede de etkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, DEX medyan hayatta kalma süresini (DEX:882 gün; plasebo:460 gün) önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir (271). Çalışmamızda Antrasiklin alan grupta kardiyak disfonksiyon gelişme medyan süresinin 15 ay olması, DEX kullanan grupta medyan 22 aya ulaşmamıza rağmen henüz hiç kardiyak disfonksiyon gelişmemiş olması, gelecek için hayatta kalma süresini uzatmada umut vadetmektedir.

Vejpongsa ve ark. 300 mg/m²'lik kümülatif DOX dozu alan ALL'li 200 kişilik bir grupta, DOX infüzyonundan önce, sırasında ve sonrasında farklı zaman aralıklarında troponin T ölçümlerine baktıkları çocukları, DOX+DEX veya tek başına DOX almak üzere randomize ettiler. Tedavinin sonunda, DOX+DEX alan çocukların %20'sinin cTnT düzeylerinin yükseldiği, sadece DOX alan çocukların ise %47'sinde cTnT yükseldiği görüldü. Ayrıca 5 yıllık izlemde LV fraksiyonel kısalma, DOX+DEX ile tedavi edilenlere göre tek başına DOX ile tedavi edilen çocuklarda daha düşük bulunmuştur (308). Bizim çalışmamızda DEX ile Antrasiklin alan gruptaki çocukların Antrasiklin verilmeden önce bakılan cTn değerleri normaldi. Tedavi sonrası bakılan cTn değerlerinin de normal olduğu görüldü. Fakat sadece Antrasiklin alan grupta antrasiklin öncesi bakılan cTn değerleri normal iken kardiyak disfonksiyon gelişen 11 hastamızın 10 (%90)'unda cTn değeri ortalamayla yüksek 1338.00 ± 1606.60 pg/mL olduğu görülmüştür.

Lipshultz ve ark. yüksek riskli ALL'li çocuklar 75 çocuk sadece DOX, 81 çocuk ise DOX+DEX almak üzere ayrıldıklarında cTnT seviyeleri, tedaviden önce, DOX grubundaki çocukların %12'sinde ve DOX+DEX grubunun %13'ünde, ancak tedaviden sonra sırasıyla %47 ve %13'ünde artmıştır. NT-proBNP seviyeleri, DOX grubunda %89'unda ve DOX+DEX grubundaki çocukların %92'sinde tedaviden önce, ancak tedaviden sonra sırasıyla sadece %48 ve %20'sinde artmıştır (309). Bizim çalışmamızda DEX ile Antrasiklin alan gruptaki çocukların Antrasiklin verilmeden önce bakılan NT-proBNP değerleri normaldi. Tedavi sonrası bakılan NT-proBNP değerlerinin de normal olduğu görüldü. Fakat sadece Antrasiklin alan grupta antrasiklin öncesi bakılan NT-proBNP değerleri normal iken kardiyak

disfonksiyon gelişen 11 hastamızın 10 (%90)'ında NT-proBNP değeri ortalamayla yüksek 12333.27 ± 1221.31 pg/mL olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kardiyak disfonksiyon gelişen hastamızlarda biyobelirteç olarak cTn ve NT-pro BNP değerlerine bakmanın seçilebilecek bir yöntem olduğunu doğrulamaktadır.

Sekonder maligniteler açısından; çocukluk çağı kanserinden kurtulanlar genel popülasyondaki kanser insidansı ile karşılaştırıldığında, yüksek ikinci malign neoplazma riski ile karşı karşıyadır. Hollanda'da yapılan bir çalışma, ikinci malign neoplazm riskinin toplamda 5 kat (310), lösemi riski 4 kat (311) arttığı, PanCareSurFup konsorsiyumunda 69.460 çocukluk çağı kanserinden 5 yıllık sağ kalanlardan oluşan grupta primer kemik kanserinin yaklaşık 22 kat (312), primer yumuşak doku sarkomu gelişme riskinde yaklaşık 16 kat (313) artış olduğu görülmüştür. DEX'in kardiyoproteksiyon sağlarken en çok korkulan yan etkisi ikincil kanser gelişimidir. Yalnızca birkaç çalışma da DEX eklemek, ikinci malign neoplazm ve Akut miyeloid lösemi (AML)/ miyelodisplastik sendrom (MDS) insidansını artırmış olabilir gibi görünmektedir (314). Fakat yapılan çok daha fazla çalışmada Lösemi veya lenfomalı pediyatrik hastalarda, uzun süreli takipten sonra DEX kullanımı uzun süreli sağkalımı tehlikeye atmadığı gösterilmiştir (308, 315-317). Asselin ve ark. yeni tanı T hücreli ALL (T-ALL) ve ileri evre non-Hodgkin Lenfomalı 537 çocuğu tedavi etmek için 360 mg/m^2 kümülatif doz DOX içeren kemoterapiye eklenen DEX'in antitümör etkinliğinden ödün vermeden, toksisite sıklığını artırmadan ve ikinci malignitelerde anlamlı bir artış olmadan kardiyoprotektif etkilerini görmüşlerdir (318).Yine yüksek riskli ALL'li iki yüz beş çocuk, çoklu ajan kemoterapinin indüksiyon ve yoğunlaştırma fazları sırasında tek başına DOX (n = 100) veya DEX + DOX (n = 105) almak üzere rastgele randomize edilmişlerdir. Bu çocuklarda artmış ikinci malign neoplazm riski ile ilişkili olmadığı görülmüştür (317). Bizim çalışmamızda da DEX alan grupta medyan 22 ay izlememize hiç ikincil kanser gelişmemiştir.

Ayrıca çalışmamızda ölen hastalarımız için yaptığımız Multivariate Logistik regresyon analizinde; tanı yaşının 48 ay altı ve üstünde olması, cinsiyet ölüm ile ilişkili değişkenler olarak etkili olarak bulunmamıştır ($p>0.05$). Sadece Antrasiklin kullanma, DEX kullananlara göre ölüm için etkili ($p<0.05$) risk faktörü olarak saptamış olup 4.888 kat artışa neden olmaktadır. Ayrıca Siklofosfamid kullanımı da ölüm için etkili ($p<0.05$) risk faktörü olarak saptanmış olup Siklofosfamid kullanımı, kullanmayanlara göre ölüm için 5.133 kat artışa neden olmaktadır. Tanı anında metastaz bulgusu da ölüm için etkili ($p<0.05$) risk faktörü olup tanı anında metastaz ölüm için 3.667 kat artışa neden olmaktadır.

Sonuç olarak çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların uzum yaşam beklentileri bulunmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda mortalite ve morbiditenin en

önemli sebeplerinden biri olan Antrasiklin kaynaklı gelişen kardiyak disfonksiyonu engellemek, gelişenleri erken tespit edip erken tedavi planı oluşturmak gerekmektedir.

Dekrazoksan, Antrasiklin kaynaklı gelişen kardiyak disfonksiyonu oldukça başarılı bir şekilde önlemektedir.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na, Aralık 2009 ile Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran ve çocukluk çağı kanserleri tanısı alarak izlenmiş/izlenmekte olan 0-18 yaş arası 142 adet hastanın dosya, klinik ve/veya hastane kayıt sistemleri taranarak verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar Kasım 2009'dan Mart 2019'a sadece Antrasiklin ile tedavi edilen 87 kişilik grup (kontrol grubu) ve Mart 2019'dan Haziran 2021'e kadar DEX ile Antrasiklin (vaka grubu) alan 55 hastadan oluşan iki ayrı grup olarak ele alınmıştır. Antrasiklin ve Deksraksozan alan grup ile sadece Antrasiklin alan hastaların kardiyak fonksiyonları EKO ile değerlendirilmiştir. Bazı hastalarda çalışılmış olan NT-proBNP ve Troponin değerleri de kaydedilmiştir. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçları elde edilmiştir:

- 1) Çalışmamıza DEX ile Antrasiklin kullanan 55 hasta, sadece Antrasiklin kullanan 87 hasta alınmıştır.
- 2) DEX ile Antrasiklin kullanan grubun %50.9'u kız, %49.1'i erkek iken sadece Antrasiklin alan grubun, %48.3'ü kız ve %51.7'si erkektir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 3) DEX ile Antrasiklin kullanan hastaların tanı yaşı ortalaması 98.42 ± 66.30 ay, sadece Antrasiklin kullanan hastaların tanı yaşı 105.75 ± 65.25 aydır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 4) DEX ile Antrasiklin alan grubun %29.1'i Lenfoma, %14.5'i Ewing sarkom, %12.7'si Osteosarkom, %12.7'si Lösemi, %9.1'i Nöroblastom, %9.1'i Hepatoblastom, %7.3'ü Willm's tümörü, %3.6'sı ATRT, %1.8'i Sinoviyal sarkom ile takip edilirken; sadece Antrasiklin alan grubun %20.7'si Lenfoma, %15'i Ewing sarkom, %17'si Osteosarkom, %14'ü Lösemi, %9'u Nöroblastom, %5'i Hepatoblastom, %7'si Willm's tümörü, %1'i ATRT, %1'i sinoviyal sarkomdur. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 5) DEX ile Antrasiklin kullanan hastaların bazal EF değerleri ortalaması 69.89 ± 4.79 iken sadece Antrasiklin kullanan hastaların Bazal EF değerleri 69.60 ± 6.26 idir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 6) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların bakılan bazal NT-proBNP, bazal troponin değerleri tümüyle normaldir.

- 7) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların tanıda metastaz, takipte metastaz, relaps durumları için iki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 8) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarla kümülatif Antrasiklin dozu $271.04 \pm 123.16 \text{ mg/m}^2$, sadece Antrasiklin kullanan hastaların kümülatif Antrasiklin dozu $270.52 \pm 106.74 \text{ mg/m}^2$ 'dir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 9) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarda kümülatif Siklofosfamid dozu $5072.41 \pm 2417.33 \text{ mg}$ iken, sadece Antrasiklin kullanan hastaların kümülatif Siklofosfamid dozu $5024.04 \pm 2402.25 \text{ mg}$ 'dır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 10) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarda ortalama RT dozu $2376.00 \pm 1369.92 \text{ cGy}$, sadece Antrasiklin kullanan hastalarda ortalama RT dozu $4068.89 \pm 1840.97 \text{ cGy}$ 'dir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 11) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların Ek hastalığı olma oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Sadece Antrasiklin kullanan hastalarda Ek hastalık olma oranı daha DÜŞÜK'tür.
- 12) DEX ile Antrasiklin alan hastaların izleminde, hiçbirinde EF' de düşme saptanmadı, sadece Antrasiklin alan hastaların 11 (%12.6)'in de EF'de düşme saptandı. DEX ile Antrasiklin alan sadece Antrasiklin alan hastaların EF'de düşme oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). DEX almayan hastalarda EF' de düşme daha FAZLA bulundu.
- 13) Sadece Antrasiklin alan hastalardan kardiyak disfonksiyon gelişen 11 hastanın 6'sı kaybedilmiştir.
- 14) Sadece Antrasiklin alanlarda kardiyak disfonksiyon gelişme süresi medyan 15 (3-89) aydır.
- 15) DEX ile Antrasiklin alan hastaların medyan izlem süresi 22 (2-38) aydır ve bu gruptaki hastaların hiç birinde kardiyak disfonksiyon gelişmemiştir.
- 16) Sadece Antrasiklin alan hastalarda, EF düşüklüğü ortalama EF % 37.91 ± 8.06 'dır. Bu hastalarda EF' de düşme gerçekleştiği anda bakılan ortalama NT-pro BNP 12333.27 ± 1221.31 , ortalama cTn 1338.00 ± 1606.60 ile yüksek olarak saptanmıştır.
- 17) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarda Antrasiklin sonrası EF bakılan son değerleri $\%69.15 \pm 5.10$ sadece Antrasiklin kullanan hastaların Antrasiklin sonrası son EF bakılan değerleri ortalama $\%63.97 \pm 7.10$ 'dir. İki grubun son EF değerleri

arasında fark saptanmıştır ($p<0.001$). DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarda Antrasiklin sonrası bakılan son EF değeri daha YÜKSEK bulunmuştur.

- 18) DEX ile Antrasiklin kullanan hastalarla sadece Antrasiklin kullanan hastaların bazılarında bakılan Antrasiklin sonrası NT-pro BNP ve cTN değerleri normaldir.
- 19) DEX ile Antrasiklin kullanan hastaların 3(%5.45)'i sadece Antrasiklin kullanan hastaların 19 (%21.8)'i ölme oranları arasında fark saptanmıştır ($p<0.01$). Sadece Antrasiklin alan hastalarda daha FAZLA ölüm gerçekleşmiştir.
- 20) DEX ile Antrasiklin kullanan hastaların ortalama ölüm süresi 21.00 ± 9.16 ay, sadece Antrasiklin kullanan hastaların ortalama ölüm süresi 35.42 ± 18.13 'dir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 21) DEX ile Antrasiklin kullanıp ölmüş hastaların kümülatif Antrasiklin dozu 225.00 ± 129.90 mg/m², sadece Antrasiklin kullanıp ölmüş hastaların kümülatif Antrasiklin dozu 322.89 ± 77.51 mg/m²'dir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 22) DEX ile Antrasiklin kullanıp ölmüş hastaların kümülatif Siklofosfamid dozu 5400.00 ± 4242.64 mg, sadece Antrasiklin kullanıp ölmüş hastaların kümülatif Siklofosfamid dozu 6486.67 ± 2431.59 mg'dır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 23) DEX ile Antrasiklin kullanan hastaların relaps süresi 16.00 ± 12.16 ay, sadece Antrasiklin kullanan hastaların relaps süresi 40.25 ± 31.29 ay'dır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 24) DEX ile Antrasiklin kullanan hastaların izlem süresi 21.12 ± 9.81 ay, sadece Antrasiklin kullanan hastaların izlem süresi 58.87 ± 33.25 aydır. İki grubun izlem ayları arasında fark saptanmıştır ($p<0.001$). Antrasiklin kullanan hastaların izlem süresi daha FAZLA'dır.
- 25) Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanların ortalama tanı yaşı 104.17 ± 67.14 ay, EF düşük olanların ortalama tanı yaşı 116.64 ± 51.62 aydır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 26) Sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF normal olanların ortalama Siklofosfamid dozu 4954.65 ± 2445.66 mg, EF düşük olanların ortalama Siklofosfamid dozu 5355.56 ± 2288.61 mg'dır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 27) Sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF normal olanların ortalama mediastinal RT dozu 3588.57 ± 1766.41 cGy, EF düşük olanlarının ortalama mediastinal RT dozu 5750.00 ± 1060.66 cGy'dir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 28) Sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF normal olanlarda 63 (%82.9) hasta sağ, 13 (%17.1) hasta ölmüş olup, EF düşük olanda 5 (%45.5) hasta sağ, 6 (%54.5)'i

ölmüştür. EX olma oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). EF <50 olan hastalarda EX olma oranı daha FAZLA'dır.

- 29) Sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF normal olanların ortalama Antrasiklin dozu $266.01 \pm 108.47 \text{ mg/m}^2$, EF düşük olanların ortalama Antrasiklin dozu 301.64 ± 92.29 2288.61 mg/m^2 'dir. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 30) Sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF normal olanlarda izlem süresi 54.22 ± 31.71 ay, EF düşük olanlarda izlem süresi 51.45 ± 44.29 ay'dır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 31) Sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF normal olanlarla, EF düşük olan hastalar karşılaştırıldığında, EF düşük olan hastalarla ölüm gerçekleşme oranı daha FAZLA'dır.
- 32) Sadece Antrasiklin alan hastalarda EF normal olanlarda ölüm süresi 37.00 ± 18.61 ay, EF düşük olanlarda ölüm süresi 32.00 ± 18.22 ay'dır. İki grup arasında fark yoktur ($p>0.05$).
- 33) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda EF düşmede, siklofosamid kullanma, RT alma, tanı anında metastaz ve Relaps değişkenleri etkili faktörler olarak bulunmadı.
- 34) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda sadece Antrasiklin alan hastalarda; EF düşük olanların Antrasiklin dozlarının 250 mg /m^2 altı ile 250 mg /m^2 ve üstü olma oranları arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
- 35) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda sadece Antrasiklin alan hastalarda EF düşük olanların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
- 36) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda sadece Antrasiklin alan hastalarda EF düşük olanların tanı yaşlarının 48 aydan küçük ve büyük olma oranları arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
- 37) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Ölüm riski için Sadece Antrasiklin kullanma, Siklofosamid kullanımı, etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır. Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Ölüm için tanı yaşı, cinsiyet, RT alma, relaps durumu ve Kümülatif Antrasiklin doz değişkenleri ise etkili faktörler olarak bulunmamıştır ($p>0.05$).
- 38) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Sadece Antrasiklin kullanma ölüm için etkili risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Sadece Antrasiklin kullanımı DEX kullananlara göre 4.888 kat artışa neden olmaktadır.

- 39) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Siklofosfamid kullanımı ölüm için etkili risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Siklofosfamid kullanımı, Siklofosfamid kullanmayanlara göre 5.133 kat artışa neden olmaktadır.
- 40) Multivariate Logistik Regresyon Analizi sonucunda Tanı anında metastaz bulgusu ölüm için etkili risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Tanı anında metastaz 3.667 kat artışa neden olmaktadır.

Sonuç olarak; çocukluk çağı kanserlerinde en sık kullanılan kematerapötiklerden biri olan Antrasiklinlerin kardiyak yan etkileri iyi bilinmektedir. Tedaviye oldukça iyi yanıt veren ve uzun yaşam beklentisi olan sağ kalan çocuklar için yan etkilerin azaltılması oldukça önemlidir. Mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olan kardiyak yan etkileri önlemek için Deksraksozan, oldukça etkin bir yöntemdir.

9. KAYNAKLAR

1. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, Viscomi S, Spix C, Steliarova-Foucher E. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer*. 2006;42(13):1981-2005.
2. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCare-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):35-47.
3. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Girardi F, Atun R. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):972-83.
4. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569-82.
5. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1544-52.
6. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science*. 1977;197(4299):165-7.
7. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000665.
8. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*. 1984;226(4673):466-8.
9. Finck BN, Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease. *Circulation*. 2007;115(19):2540-8.
10. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014;124(2):617-30.

11. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324(12):808-15.
12. Pouillart P. Evaluating the role of dexrazoxane as a cardioprotectant in cancer patients receiving anthracyclines. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(7):643-50.
13. Schüz J, Roman E. Childhood cancer: A global perspective. *Cancer Epidemiol*. 2021;71(Pt B):101878.
14. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-31.
15. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):e104-16.
16. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e42-e53.
17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
18. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
19. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol*. 2021;71(Pt B):101733.
20. Sørensen GV, Winther JF, de Fine Licht S, Andersen KK, Holmqvist AS, Madanat-Harjuoja L, et al. Long-Term Risk of Hospitalization Among Five-Year Survivors of Childhood Leukemia in the Nordic Countries. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(9):943-51.
21. Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC, Pritchard S, Goddard K, McBride ML. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1624-31.
22. de Fine Licht S, Rugbjerg K, Gudmundsdottir T, Bonnesen TG, Asdahl PH, Holmqvist AS, et al. Long-term inpatient disease burden in the Adult Life after

- Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study: A cohort study of 21,297 childhood cancer survivors. *PLoS Med.* 2017;14(5):e1002296.
23. McBride ML, Lorenzi MF, Page J, Broemeling AM, Spinelli JJ, Goddard K, et al. Patterns of physician follow-up among young cancer survivors: report of the Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors (CAYACS) research program. *Can Fam Physician.* 2011;57(12):e482-90.
 24. Green DM, Kun LE, Matthay KK, Meadows AT, Meyer WH, Meyers PA, et al. Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(7):1083-94.
 25. Hudson MM, Neglia JP, Woods WG, Sandlund JT, Pui CH, Kun LE, et al. Lessons from the past: opportunities to improve childhood cancer survivor care through outcomes investigations of historical therapeutic approaches for pediatric hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(3):334-43.
 26. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2730-41.
 27. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *Jama.* 2012;307(24):2609-16.
 28. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(9):833-42.
 29. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *Bmj.* 2016;354:i4351.
 30. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Winther JF, Sankila R, Langmark F, et al. Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: changing pattern over four decades--experience from the Nordic countries. *Int J Cancer.* 2012;131(7):1659-66.
 31. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui CH, Ehrhardt MJ, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e306-e16.

32. Brinkman TM, Zhu L, Zeltzer LK, Recklitis CJ, Kimberg C, Zhang N, et al. Longitudinal patterns of psychological distress in adult survivors of childhood cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(5):1373-81.
33. Recklitis CJ, Diller LR, Li X, Najita J, Robison LL, Zeltzer L. Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):655-61.
34. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):191-6.
35. Vaněk Z, Tax J, Komersová I, Sedmera P, Vokoun J. Anthracyclines. *Folia Microbiol (Praha)*. 1977;22(2):139-59.
36. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
37. Speth PA, van Hoesel QG, Haanen C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(1):15-31.
38. Takanashi S, Bachur NR. Adriamycin metabolism in man. Evidence from urinary metabolites. *Drug Metab Dispos*. 1976;4(1):79-87.
39. Siveski-Iliskovic N, Kaul N, Singal PK. Probucol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation*. 1994;89(6):2829-35.
40. Bodley A, Liu LF, Israel M, Seshadri R, Koseki Y, Giuliani FC, et al. DNA topoisomerase II-mediated interaction of doxorubicin and daunorubicin congeners with DNA. *Cancer Res*. 1989;49(21):5969-78.
41. Chen SH, Chan NL, Hsieh TS. New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem*. 2013;82:139-70.
42. Champoux JJ. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:369-413.
43. Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):45-52.
44. Pang B, Qiao X, Janssen L, Velds A, Groothuis T, Kerkhoven R, et al. Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nat Commun*. 2013;4:1908.

45. Denard B, Lee C, Ye J. Doxorubicin blocks proliferation of cancer cells through proteolytic activation of CREB3L1. *Elife*. 2012;1:e00090.
46. Sieswerda E, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. The use of liposomal anthracycline analogues for childhood malignancies: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):2000-8.
47. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol*. 1992;19(6):670-86.
48. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, van Dalen EC, et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):864-71.
49. Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990. A review (Part II). *Drugs*. 1990;39(5):652-73.
50. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75.
51. Torti F, Bristow M, Howes A, Aston D, Kohler M, Mitchell E, et al., editors. PRELIMINARY-OBSERVATIONS OF THE CARDIOTOXICITY OF 4'-EPIDOXORUBICIN-EVALUATION BY ENDOMYOCARDIAL BIOPSY. Proceedings of the American Association for Cancer Research; 1984: AMER ASSOC CANCER RESEARCH PUBLIC LEDGER BLDG, SUITE 816, 150 S
52. van Hazel GA, Scott M, Rubin J, Moertel CG, Eagan RT, O'Connell MJ, et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in patients receiving the drug alone or in combination. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(9):805-10.
53. Doll DC, Weiss RB, Issell BF. Mitomycin: ten years after approval for marketing. *J Clin Oncol*. 1985;3(2):276-86.
54. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd003917.
55. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
56. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1864-71.

57. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84.
58. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):377-88.
59. Bublik N, Alvarez JA, Lipshultz SE. Pediatric Cardiomyopathy as a Chronic Disease: A Perspective on Comprehensive Care Programs. *Prog Pediatr Cardiol*. 2008;25(1):103-11.
60. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-67.
61. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(6):873-9.
62. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama*. 1991;266(12):1672-7.
63. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7.
64. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987;60(6):1213-8.
65. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev*. 1976;3(3):111-20.
66. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(6):955-61.
67. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(10):1906-10.
68. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):73-7.
69. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):47-58.
70. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):330-52.

71. Harrison DT, Sanders LA. Letter: Pericarditis in a case of early daunorubicin cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1976;85(3):339-41.
72. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):127-45.
73. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973;32(2):302-14.
74. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998;27(1):53-68.
75. Wortman JE, Lucas VS, Jr., Schuster E, Thiele D, Logue GL. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer.* 1979;44(5):1588-91.
76. Mancuso L, Marchi S, Canonico A. Dynamic left ventricular outflow obstruction and myocardial infarction following doxorubicin administration in a woman affected by unsuspected hypertrophic cardiomyopathy. *Cancer Treat Rep.* 1985;69(2):241-4.
77. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
78. Forrest GL, Gonzalez B, Tseng W, Li X, Mann J. Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice. *Cancer Res.* 2000;60(18):5158-64.
79. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1415-21.
80. Olson LE, Bedja D, Alvey SJ, Cardounel AJ, Gabrielson KL, Reeves RH. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res.* 2003;63(20):6602-6.
81. Hefti E, Blanco JG. Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: A Literature Review. *Cardiovasc Toxicol.* 2016;16(1):5-13.

82. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-7.
83. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med*. 1978;65(5):823-32.
84. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stockdale FE, Carter SK, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med*. 1983;99(6):745-9.
85. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982;96(2):133-9.
86. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(26):1738-43.
87. Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med*. 1977;62(2):200-8.
88. Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, Kengen RA, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJ, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26(4):230-7.
89. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(7):477-9.
90. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1321-7.
91. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1978;88(2):168-75.
92. Pihkala J, Saarinen UM, Lundström U, Virtanen K, Virkola K, Siimes MA, et al. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer*. 1996;32a(1):97-103.
93. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(5):827-34.
94. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758-63.

95. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*. 1986;68(5):1114-8.
96. Hirvonen HE, Salmi TT, Heinonen E, Antila KJ, Välimäki IA. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. *Cancer*. 1989;64(4):801-5.
97. Crossley RJ. Clinical safety and tolerance of mitoxantrone. *Semin Oncol*. 1984;11(3 Suppl 1):54-8.
98. Schell FC, Yap HY, Blumenschein G, Valdivieso M, Bodey G. Potential cardiotoxicity with mitoxantrone. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(8):1641-3.
99. Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med*. 1986;105(1):67-81.
100. Weiss RB, Grillo-López AJ, Marsoni S, Posada JG, Jr., Hess F, Ross BJ. Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol*. 1986;4(6):918-28.
101. Steinherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D, Tan C, Miller DR. Cardiac abnormalities after AMSA administration. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(3):483-8.
102. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol*. 1995;13(11):2688-99.
103. Boyle EM, Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):601-7.
104. Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport*. 2009;12(4):428-34.
105. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol*. 2000;11(8):1029-33.
106. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, Comerci G, Abbate A, Di Persio S, et al. Appraising cardiotoxicity associated with liposomal doxorubicin by means of tissue Doppler echocardiography end-points: rationale and design of the LITE (Liposomal doxorubicin-Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol*. 2009;135(1):72-7.
107. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1(1):10.

108. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64.
109. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4275-9.
110. Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol*. 1994;74(11):1152-6.
111. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Sallan SE, Colan SD. 904-53 Left Ventricular Structure and Function Eleven Years After Doxorubicin Treatment for Childhood Leukemia: Is this a Restrictive Cardiomyopathic Process? *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2, Supplement 1):54A.
112. Doroshov JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res*. 1983;43(2):460-72.
113. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5.
114. Olson HM, Young DM, Prieur DJ, LeRoy AF, Reagan RL. Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am J Pathol*. 1974;77(3):439-54.
115. Kusuoka H, Futaki S, Koretsune Y, Kitabatake A, Suga H, Kamada T, et al. Alterations of intracellular calcium homeostasis and myocardial energetics in acute adriamycin-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(3):437-44.
116. Wang YX, Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res*. 1995;76(4):645-53.
117. Strigun A, Wahrheit J, Niklas J, Heinzle E, Noor F. Doxorubicin increases oxidative metabolism in HL-1 cardiomyocytes as shown by ¹³C metabolic flux analysis. *Toxicol Sci*. 2012;125(2):595-606.
118. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res*. 1988;48(17):4766-9.
119. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89-96.
120. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1994;28(9):1063-72.

121. Davies KJ, Doroshov JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1986;261(7):3060-7.
122. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, Ruyschaert JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem.* 1990;35(2-3):247-57.
123. Hasinoff BB, Herman EH. Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug? *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):140-4.
124. Goormaghtigh E, Brasseur R, Ruyschaert JM. Adriamycin inactivates cytochrome c oxidase by exclusion of the enzyme from its cardiolipin essential environment. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;104(1):314-20.
125. Goormaghtigh E, Huart P, Brasseur R, Ruyschaert JM. Mechanism of inhibition of mitochondrial enzymatic complex I-III by adriamycin derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 1986;861(1):83-94.
126. Schlame M, Rua D, Greenberg ML. The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Prog Lipid Res.* 2000;39(3):257-88.
127. Lebrecht D, Walker UA. Role of mtDNA lesions in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):108-13.
128. Vásquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA, Jr., Kalyanaraman B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry.* 1997;36(38):11293-7.
129. Cole MP, Chaiswing L, Oberley TD, Edelmann SE, Piascik MT, Lin SM, et al. The protective roles of nitric oxide and superoxide dismutase in adriamycin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Res.* 2006;69(1):186-97.
130. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Bátkai S, Kashiwaya Y, Haskó G, Liaudet L, et al. Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin-induced cell death in vivo and in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(5):H1466-83.
131. Jackson JA, Reeves JP, Muntz KH, Kruk D, Prough RA, Willerson JT, et al. Evaluation of free radical effects and catecholamine alterations in adriamycin cardiotoxicity. *Am J Pathol.* 1984;117(1):140-53.
132. Doroshov JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest.* 1980;65(1):128-35.

133. Xiong Y, Liu X, Lee CP, Chua BH, Ho YS. Attenuation of doxorubicin-induced contractile and mitochondrial dysfunction in mouse heart by cellular glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(1):46-55.
134. Kim DS, Kim HR, Woo ER, Kwon DY, Kim MS, Chae SW, et al. Protective effect of calceolarioside on adriamycin-induced cardiomyocyte toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2006;541(1-2):24-32.
135. Daosukho C, Ittarat W, Lin SM, Sawyer DB, Kiningham K, Lien YC, et al. Induction of manganese superoxide dismutase (MnSOD) mediates cardioprotective effect of tamoxifen (TAM). *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39(5):792-803.
136. Wang JC. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(6):430-40.
137. Carpenter AJ, Porter AC. Construction, characterization, and complementation of a conditional-lethal DNA topoisomerase IIalpha mutant human cell line. *Mol Biol Cell*. 2004;15(12):5700-11.
138. Swift LM, Sarvazyan N. Localization of dichlorofluorescein in cardiac myocytes: implications for assessment of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(3):H982-90.
139. Hasinoff BB, Schnabl KL, Marusak RA, Patel D, Huebner E. Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against doxorubicin by preventing damage to mitochondria. *Cardiovasc Toxicol*. 2003;3(2):89-99.
140. Sarvazyan N. Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 2):H2079-85.
141. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, Nozuhara A, Sugiu Y, Sakanashi T, et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(2):945-51.
142. Wiseman A, Attardi G. Reversible tenfold reduction in mitochondria DNA content of human cells treated with ethidium bromide. *Mol Gen Genet*. 1978;167(1):51-63.
143. Abdella BR, Fisher J. A chemical perspective on the anthracycline antitumor antibiotics. *Environ Health Perspect*. 1985;64:4-18.
144. Nohl H. Demonstration of the existence of an organo-specific NADH dehydrogenase in heart mitochondria. *Eur J Biochem*. 1987;169(3):585-91.
145. Corral-Debrinski M, Stepien G, Shoffner JM, Lott MT, Kanter K, Wallace DC. Hypoxemia is associated with mitochondrial DNA damage and gene induction. Implications for cardiac disease. *Jama*. 1991;266(13):1812-6.

146. Tyynismaa H, Mjosund KP, Wanrooij S, Lappalainen I, Ylikallio E, Jalanko A, et al. Mutant mitochondrial helicase Twinkle causes multiple mtDNA deletions and a late-onset mitochondrial disease in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(49):17687-92.
147. Zhou S, Palmeira CM, Wallace KB. Doxorubicin-induced persistent oxidative stress to cardiac myocytes. *Toxicol Lett*. 2001;121(3):151-7.
148. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*. 2005;309(5733):481-4.
149. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*. 2004;429(6990):417-23.
150. Holmberg SR, Williams AJ. Patterns of interaction between anthraquinone drugs and the calcium-release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res*. 1990;67(2):272-83.
151. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213-25.
152. Santos DSd, Goldenberg RCS. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. *Cardiotoxicity*. 2018.
153. Boucek RJ, Jr., Olson RD, Brenner DE, Ogunbunmi EM, Inui M, Fleischer S. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *J Biol Chem*. 1987;262(33):15851-6.
154. Stewart DJ, Grewaal D, Green RM, Mikhael N, Goel R, Montpetit VA, et al. Concentrations of doxorubicin and its metabolites in human autopsy heart and other tissues. *Anticancer Res*. 1993;13(6a):1945-52.
155. Minotti G, Cavaliere AF, Mordente A, Rossi M, Schiavello R, Zamparelli R, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies exposed to anticancer anthracyclines. Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1595-605.
156. Abdul Hamied TA, Parker D, Turk JL. Effects of adriamycin, 4-hydroperoxycyclophosphamide and ASTA Z 7557 (INN mafosfamide) on the release of IL-2 and IL-1 in vitro. *Int J Immunopharmacol*. 1987;9(3):355-61.

157. Shi F, MacEwen EG, Kurzman ID. In vitro and in vivo effect of doxorubicin combined with liposome-encapsulated muramyl tripeptide on canine monocyte activation. *Cancer Res.* 1993;53(17):3986-91.
158. Ehrke MJ, Maccubbin D, Ryoyama K, Cohen SA, Mihich E. Correlation between adriamycin-induced augmentation of interleukin 2 production and of cell-mediated cytotoxicity in mice. *Cancer Res.* 1986;46(1):54-60.
159. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest.* 1994;105(3):897-904.
160. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1201-6.
161. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation.* 1995;92(6):1487-93.
162. Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet.* 1990;335(8684):294-5.
163. Beck AC, Ward JH, Hammond EH, Wray RB, Samlowski WE. Cardiomyopathy associated with high-dose interleukin-2 therapy. *West J Med.* 1991;155(3):293-6.
164. Mulrooney DA, Blaes AH, Duprez D. Vascular injury in cancer survivors. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(3):287-95.
165. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1218-27.
166. Mancilla TR, Iskra B, Aune GJ. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr Physiol.* 2019;9(3):905-31.
167. Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, Eppenberger HM, Suter TM. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation.* 2002;105(13):1551-4.
168. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, Opel DJ, Han X, Marchionni MA, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem.* 1998;273(17):10261-9.

169. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(8):H1271-80.
170. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, Wettschureck N, Britsch S, Hübner N, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8880-5.
171. Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002;8(5):459-65.
172. 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. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(1):4-9.
173. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med*. 2002;251(3):228-34.
174. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1959-66.
175. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, Takamatsu H, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol*. 2000;104(4):158-63.
176. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol*. 2006;108(2):212-5.
177. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, Feuth T, Böklerink JP, et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):631-6.
178. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(2):145-53.
179. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-8.

180. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res.* 1998;58(2):195-7.
181. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012;8(4):647-70.
182. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):517-22.
183. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science.* 2002;296(5577):2391-4.
184. La Rocca G, Di Stefano A, Eleuteri E, Anzalone R, Magno F, Corrao S, et al. Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(3):307-20.
185. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Jr., Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):809-16.
186. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin Chem.* 2015;61(9):1164-72.
187. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3121-8.
188. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(2):H404-12.
189. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):826-32.
190. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and

- disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2346-53.
191. Wang F, Guo Y, Yu H, Zheng L, Mi L, Gao W. Growth differentiation factor 15 in different stages of heart failure: potential screening implications. *Biomarkers*. 2010;15(8):671-6.
 192. Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers*. 2011;16(6):466-75.
 193. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, VanBruggen N, Bunting S, Ruiz-Lozano P, et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5780-5.
 194. Accornero F, van Berlo JH, Benard MJ, Lorenz JN, Carmeliet P, Molkentin JD. Placental growth factor regulates cardiac adaptation and hypertrophy through a paracrine mechanism. *Circ Res*. 2011;109(3):272-80.
 195. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med*. 2002;8(8):831-40.
 196. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Engl J Med*. 2000;342(9):626-33.
 197. Khaliq A, Dunk C, Jiang J, Shams M, Li XF, Acevedo C, et al. Hypoxia down-regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for "placental hyperoxia" in intrauterine growth restriction. *Lab Invest*. 1999;79(2):151-70.
 198. Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(7):55.
 199. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J*. 1998;136(2):362-3.
 200. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(5):318-26.
 201. van Boxtel W, Bulten BF, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, Mandigers CM, Joosten LA, et al. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers*. 2015;20(2):143-8.

202. Guendouz S, Buicuic O, Kirsch M, Benaïem N, Poulard JE, Deux JF, et al. Restrictive cardiomyopathy associated with left ventricle and left atria endocardial calcifications following chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(15):1633.
203. Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Zehir R, Tanboga H. Mitral regurgitation due to papillary muscle dyssynchrony during trastuzumab treatment. *Cardiology*. 2010;117(4):296-300.
204. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing JL, et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J*. 1995;73(1):61-4.
205. Cottin Y, L'Huillier I, Casasnovas O, Geoffroy C, Caillot D, Zeller M, et al. Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):180-3.
206. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. *Am Heart J*. 2001;141(6):1007-13.
207. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(4):878-86.
208. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113(10):e396-8.
209. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniëls O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(7):1099-108.
210. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtneß B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(2):132-9.
211. Karakurt C, Koçak G, Ozgen U. Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy. *Echocardiography*. 2008;25(8):880-7.
212. Bountiokos M, Doorduijn JK, Roelandt JR, Vourvouri EC, Bax JJ, Schinkel AF, et al. Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr*. 2003;4(4):300-5.

213. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
214. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2751-68.
215. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):324-31.
216. Larsen RL, Barber G, Heise CT, August CS. Exercise assessment of cardiac function in children and young adults before and after bone marrow transplantation. *Pediatrics.* 1992;89(4 Pt 2):722-9.
217. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology.* 1996;53(6):461-70.
218. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JS, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol.* 1983;51(7):1167-74.
219. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *Jama.* 1978;240(15):1603-6.
220. Wilson CL, Liu W, Yang JJ, Kang G, Ojha RP, Neale GA, et al. Genetic and clinical factors associated with obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer.* 2015;121(13):2262-70.
221. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and

- Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1475-97.
222. Cranney GB, Lotan CS, Dean L, Baxley W, Bouchard A, Pohost GM. Left ventricular volume measurement using cardiac axis nuclear magnetic resonance imaging. Validation by calibrated ventricular angiography. *Circulation*. 1990;82(1):154-63.
 223. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263(1):92-8.
 224. Feuerstein GZ, Ruffolo RR, Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl F:38-42.
 225. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbi P, Manca V, Nasti S, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37(4):837-46.
 226. Tashakori Beheshti A, Mostafavi Toroghi H, Hosseini G, Zarifian A, Homaei Shandiz F, Fazlinezhad A. Carvedilol Administration Can Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Double-Blind Randomized Trial. *Cardiology*. 2016;134(1):47-53.
 227. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*. 2012;18(8):607-13.
 228. Fazio S, Palmieri EA, Ferravante B, Bonè F, Biondi B, Saccà L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy treated with carvedilol. *Clin Cardiol*. 1998;21(10):777-9.
 229. Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci*. 1999;65(12):1265-74.
 230. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10.
 231. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*. 1997;96(11):4065-82.
 232. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients

- submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62.
233. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2005;104(11):2492-8.
 234. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
 235. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
 236. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
 237. Milei J, Marantz A, Alé J, Vazquez A, Buceta JE. Prevention of adriamycin-induced cardiotoxicity by prenylamine: a pilot double blind study. *Cancer Drug Deliv*. 1987;4(2):129-36.
 238. Kraft J, Grille W, Appelt M, Hossfeld DK, Eichelbaum M, Koslowski B, et al. Effects of verapamil on anthracycline-induced cardiomyopathy: preliminary results of a prospective multicenter trial. *Haematol Blood Transfus*. 1990;33:566-70.
 239. Cheng TO. Selenium deficiency and cardiomyopathy. *J R Soc Med*. 2002;95(4):219-20.
 240. Dasgupta S, Aly AM. Dilated Cardiomyopathy Induced by Chronic Starvation and Selenium Deficiency. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:8305895.
 241. Tacyildiz N, Ozyoruk D, Ozelci Kavas G, Yavuz G, Unal E, Dincaslan H, et al. Selenium in the prevention of anthracycline-induced cardiac toxicity in children with cancer. *J Oncol*. 2012;2012:651630.
 242. Fisher PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation*. 2005;111(13):1601-10.
 243. Schupp N, Schmid U, Heidland A, Stopper H. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage in vitro via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):278-87.

244. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988-9.
245. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(3):293-300.
246. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Ishihara T, Saito K, Nakano Y, et al. Adiponectin protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by anti-apoptotic effects through AMPK up-regulation. *Cardiovasc Res*. 2011;89(2):309-19.
247. Li L, Takemura G, Li Y, Miyata S, Esaki M, Okada H, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(4):535-43.
248. Kuzuya M, Kuzuya F. Probucol as an antioxidant and antiatherogenic drug. *Free Radic Biol Med*. 1993;14(1):67-77.
249. Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(21):7725-9.
250. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation*. 1995;91(1):10-5.
251. Singal PK, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Thomas TP, Li T. Combination therapy with probucol prevents adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(4):1055-63.
252. Dresdale AR, Barr LH, Bonow RO, Mathisen DJ, Myers CE, Schwartz DE, et al. Prospective randomized study of the role of N-acetyl cysteine in reversing doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):657-63.
253. Myers C, Bonow R, Palmeri S, Jenkins J, Corden B, Locker G, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol*. 1983;10(1 Suppl 1):53-5.
254. Folkers K, Liu M, Watanabe T, Porter TH. Inhibition by adriamycin of the mitochondrial biosynthesis of coenzyme Q10 and implication for the cardiotoxicity of adriamycin in cancer patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1977;77(4):1536-42.
255. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children

- with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med.* 1994;15 Suppl:s207-12.
256. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem Biophys.* 1983;221(1):281-90.
257. Berthiaume JM, Oliveira PJ, Fariss MW, Wallace KB. Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol.* 2005;5(3):257-67.
258. Wang W, Ha CH, Jhun BS, Wong C, Jain MK, Jin ZG. Fluid shear stress stimulates phosphorylation-dependent nuclear export of HDAC5 and mediates expression of KLF2 and eNOS. *Blood.* 2010;115(14):2971-9.
259. Takeshita S, Inoue N, Ueyama T, Kawashima S, Yokoyama M. Shear stress enhances glutathione peroxidase expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273(1):66-71.
260. Curran CF, Narang PK, Reynolds RD. Toxicity profile of dexrazoxane (Zinecard, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1991;18(4):241-52.
261. Wadler S, Green MD, Muggia FM. Synergistic activity of doxorubicin and the bisdioxopiperazine (+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane (ICRF 187) against the murine sarcoma S180 cell line. *Cancer Res.* 1986;46(3):1176-81.
262. Reichardt P, Tabone MD, Mora J, Morland B, Jones RL. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Future Oncol.* 2018;14(25):2663-76.
263. Schroeder PE, Hasinoff BB. The doxorubicin-cardioprotective drug dexrazoxane undergoes metabolism in the rat to its metal ion-chelating form ADR-925. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002;50(6):509-13.
264. Schroeder PE, Hasinoff BB. Metabolism of the one-ring open metabolites of the cardioprotective drug dexrazoxane to its active metal-chelating form in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(9):1367-72.
265. Vile GF, Winterbourn CC. dl-N,N'-dicarboxamidomethyl-N,N'-dicarboxymethyl-1,2-diaminopropane (ICRF-198) and d-1,2-bis(3,5-dioxopiperazine-1-yl)propane (ICRF-187) inhibition of Fe³⁺ reduction, lipid peroxidation, and CaATPase inactivation in heart microsomes exposed to adriamycin. *Cancer Res.* 1990;50(8):2307-10.
266. Martin E, Thougard AV, Grauslund M, Jensen PB, Bjorkling F, Hasinoff BB, et al. Evaluation of the topoisomerase II-inactive bisdioxopiperazine ICRF-161 as a

- protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Toxicology*. 2009;255(1-2):72-9.
267. Hasinoff BB, Kuschak TI, Yalowich JC, Creighton AM. A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of ICRF-187 (dexrazoxane). *Biochem Pharmacol*. 1995;50(7):953-8.
 268. Fortune JM, Osheroff N. Topoisomerase II as a target for anticancer drugs: when enzymes stop being nice. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2000;64:221-53.
 269. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-46.
 270. Vats T, Kamen B, Krischer JP. Phase II trial of ICRF-187 in children with solid tumors and acute leukemia. *Invest New Drugs*. 1991;9(4):333-7.
 271. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1333-40.
 272. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3643-50.
 273. Fu LX, Bergh CH, Hoebeke J, Liang QM, Sjögren KG, Waagstein F, et al. Effect of metoprolol on activity of beta-adrenoceptor coupled to guanine nucleotide binding regulatory proteins in adriamycin-induced cardiotoxicity. *Basic Res Cardiol*. 1991;86(2):117-26.
 274. McManus RP, O'Hair DP. Pediatric heart transplantation for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(2 Pt 1):375-6.
 275. Levitt G, Bunch K, Rogers CA, Whitehead B. Cardiac transplantation in childhood cancer survivors in Great Britain. *Eur J Cancer*. 1996;32a(5):826-30.
 276. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
 277. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama*. 2013;309(22):2371-81.

278. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, Leisenring WM, Barnea D, Chow EJ, et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1590-601.
279. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1368-79.
280. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(3):R64.
281. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3163-72.
282. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 1993;11(7):1208-15.
283. Kero AE, Järvelä LS, Arola M, Malila N, Madanat-Harjuoja LM, Matomäki J, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of early-onset cancer: a population-based study. *Int J Cancer.* 2014;134(3):664-73.
284. Puggia I, Merlo M, Barbatì G, Rowland TJ, Stolfo D, Gigli M, et al. Natural History of Dilated Cardiomyopathy in Children. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7).
285. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama.* 2006;296(15):1867-76.
286. Mansouri I, Allodji RS, Hill C, El-Fayech C, Pein F, Diallo S, et al. The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):509-18.
287. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Bmj.* 2009;339:b4606.
288. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.
289. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24(6):352-61.

290. Steinherz L, Steinherz P. Delayed cardiac toxicity from anthracycline therapy. *Pediatrician*. 1991;18(1):49-52.
291. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878-86.
292. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol*. 1999;51(1):35-42.
293. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonnet JD, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(13):926-32.
294. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82(4):218-22.
295. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
296. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2005;16(5):798-804.
297. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Halwachs-Baumann G, Sill H. Correspondence re: O. J. Arola et al., acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res.*, 60: 1789-1792, 2000. *Cancer Res*. 2001;61(5):2335-6.
298. Schmid-Schönbein GW. The damaging potential of leukocyte activation in the microcirculation. *Angiology*. 1993;44(1):45-56.
299. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446-52.
300. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950-61.
301. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of

- dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3112-20.
302. Lopez M, Vici P, Di Lauro K, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):86-92.
303. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-32.
304. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):362-72.
305. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):117-27.
306. Bu'Lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, Mott MG, Martin RP. Cardioprotection by ICRF187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J*. 1993;70(2):185-8.
307. Schiavetti A, Castello MA, Versacci P, Varrasso G, Padula A, Ventriglia F, et al. Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 1997;14(3):213-22.
308. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-45.
309. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-9.
310. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, et al. Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2288-98.
311. Allodji RS, Hawkins MM, Bright CJ, Fidler-Benaoudia MM, Winter DL, Alessi D, et al. Risk of subsequent primary leukaemias among 69,460 five-year survivors of childhood cancer diagnosed from 1940 to 2008 in Europe: A cohort study within PanCareSurFup. *Eur J Cancer*. 2019;117:71-83.

312. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Allodji RS, Bagnasco F, Bárdi E, et al. Risk of Subsequent Bone Cancers Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2).
313. Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, et al. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):649-60.
314. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constone LS, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):493-500.
315. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, Doody DR, Leisenring WM, Aggarwal S, et al. Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2639-45.
316. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer.* 2011;47(9):1373-9.
317. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1106-11.
318. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):854-62.

10. EKLER

Ek-1: Hasta İzlem Formu

OLGU TAKİP FORMU

Hasta Adı :
Doğum Tarihi/yaş:
Cinsiyet
Kilo:
boy:
m² :

Dosya numarası:
Tanı
Tanı tarihi:
Tanı yaşı:
Evre:

Kemoterapi protokolü
Antrasiklin ne aldı:
Antrasiklin ilk dozu ne zaman aldı:
Antrasiklin son dozu ne zaman aldı:
Tedavisiz geçen süre:
Antrasiklin total dozu:

Rt aldı mı:
Aldıysa hangi bölgeye:
Kaç gy:

Eş zamanlı kardiyotoksik ilaç alımı (transtuzumab, siklofosfamid, bleomisin, vinkristin):
Komorbidite: DM, obezite, RY, SS, endokrinopati, sepsis, elektrolit/met. Anormallik, kardiyak):
EKO:

	Antrasiklin öncesi	1.	2.	3.	Antrasiklin sonrası
IVSd					
IVSs					
LV IDd					
LV IDS					
LA					
LVPWd					
LVPWs					
Aort					
EF					
FS					
LA/AO					
Peak E					
Peak A					
E/A					
TY					
hız					
Gradient					
LV mass					
YORUM:					
bnp					
Troponin					
EKG					
TA:					
Antrasiklin Doz					

Relaps:
Ex :
Tedavinin hangi döneminde ex :
Ne kadar doz antrasiklin aldı: