



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE KRONİK DÖNEM
ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİN
ELEKTROKARDİYOGRAFİK, EKOKARDİYOGRAFİK VE
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. EMRE ÇAĞLAR TAĞI
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE KRONİK DÖNEM
ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİN
ELEKTROKARDİYOGRAFİK, EKOKARDİYOGRAFİK VE
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. EMRE ÇAĞLAR TAĞI
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. ÖMER DOĞRU

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Ayşe Gülnur Tokuç, Figen Akalın ve Ömer Doğru olmak üzere değerli hocalarıma,

Yoğunluğuna ve zamanının kısıtlı olmasına rağmen ekokardiyografik incelemeleri yapan ve tezimin hazırlanmasında bana sonsuz desteği olan pediatrik kardiyoloji uzmanı Dr. Eviç Zeynep Başar'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Klinikte birlikte görev aldığım değerli çalışma arkadaşlarıma,

Beni bu günlerime büyük emeklerle getiren annem Yeter Apaydın, babam Yakup Tağı ve ablam Duygu Tağı'ya,

Bu uzun ve zorlu süreçte her daim yanımda olan ve bana güç veren eşim Nazmiye Tağı'ya

Sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ocak 2018

Dr. Emre Çağlar TAĞI

ÖZET

Giriş ve Amaç

Dünyada yılda 150.000'den fazla, Türkiye'de ise 3000'den fazla çocuk kanser tedavisi görmektedir. Çocukluk çağında kanserler, yetişkinlere göre daha nadir görülmekle beraber, çocukluk çağı ölümlerinin en sık sebeplerinden biridir. Kemoterapi protokollerinin yaygınlaştırılması ve multi-disipliner yaklaşımlar sayesinde çocukluk çağı kanserlerinde uzun dönem sağ kalım artmıştır. Uzun sağ kalım ve artmış yaşam beklentisi, ilaca bağlı yan etkiler üzerinde araştırmaların yapılmasını beraberinde getirmiştir. Kemoterapötiklerin en önemli yan etkilerinden birisi de kardiyotoksisitedir. Çalışmamızda, antrasiklinlere bağlı kronik kardiyotoksisiteyi, subklinik dönemde çeşitli yöntemlerle yakalamayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda; antrasiklin uygulanmış kanserli çocuklarda yapılan prospektif özellikli bir çalışmadır. Son antrasiklin dozu üzerinden en az 6 ay geçmiş 82 çocuk hasta çalışmaya dâhil edildi. Yine değerlendirmenin anlamlı olabilmesi için, 38 benzer yaş ve cinsiyette kontrol hastası da çalışmamızda yer aldı. Çalışma grubundaki tüm hastalar; yaş, cinsiyet, son antrasiklin dozu üzerinden geçen süre, kullanılan antrasiklin tipi, toplam kümülatif antrasiklin dozu, antrasiklin infüzyon hızı ve mediastinal radyoterapi uygulanması açısından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki hastaların detaylı sistemik fizik muayenesini takiben, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Serum NT-proBNP, troponin I ve galektin-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizi, SPSS-20.0 programında yapıldı.

Bulgular

Çalışma periyodu süresince değerlendirilen ve yaş ortalaması $12,7 \pm 4,9$ yıl olan 38 erkek 44 kız hasta, antrasiklin dozlarına göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların 3'ünde aralıklı

göğüs ağrısı ve 2 hastada çarpıntı yakınması mevcuttu. Üç hastada fizik muayenede aritmi saptandı. Klinik olarak kalp yetmezliği bulgusu olan hasta yoktu. Elektrokardiyografik incelemede 2 hastada inkomplet sağ dal bloğu, 1 hastada 1. Derece AV blok, 3 hastada sinüs taşikardisi saptandı. Yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunun fizik muayenede sistolik ve diyastolik tansiyonları anlamlı yüksek, EKG’de QTc mesafesi anlamı uzun, EKO’da KF, EF, E’, E’/A’ anlamı düşük, MPI, IVR, IVC değerleri anlamlı yüksek saptandı. Konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle, kardiyotoksisite geliştiği saptanan hasta sayısı 19’du. Doku Doppler ekokardiyografik yöntemler de kullanılınca bu sayının 33 olduğu saptandı. NT-proBNP ve troponin I değerleri antrasiklin tedavisi alan her 3 hasta grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Galektin-3 seviyeleri ile kardiyotoksisite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Mediastinal radyoterapi ile kardiyotoksisite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yine çalışmamızda kardiyotoksisite gelişimi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç

Antrasiklin tedavisi gören kanserli çocuklarda subklinik kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde 2D ve M-mode ekokardiyografinin yanı sıra doku Doppler ekokardiyografinin öneminin de yüksek olduğu saptandı. Hastaların antrasiklinlere bağlı kronik dönem yan etkiler açısından yakın takibinin; sağkalım sonrası morbiditeyi azaltmak ve hastalarda klinik olarak kalp yetmezliği bulguları oluşmadan kardiyotoksisiteyi saptamak için önemli bir yere sahip olduğu gösterildi. NT-proBNP ve troponin I’ nın kardiyotoksisiteyi değerlendirmedeki yeri açısından yapılmış çok sayıda çalışma olmakla beraber, galektin-3 için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakta olduğu sonucuna ulaşıldı. Çalışma grubundaki hastaların saptanan kardiyak disfonksiyon bulgularının, uzun vadede hasta açısından klinik değerlendirilmesi ancak hastaların uzun süreli takipleri ile mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler

Antrasiklin, kanser, çocuk, kardiyotoksisite, ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, beyin natriüretik peptid, troponin I, galektin-3

ABSTRACT

Background and Aim

More than 3,000 children per year in Turkey and 150.000 worldwide, are being treated for cancer. Cancer in childhood is one of the most common cause of death in children, although it is less common than adults. One of the most commonly used chemotherapeutic agents in childhood malignancies are anthracyclines. With the wide spread use of chemotherapy protocols and multi-disciplinary approaches, long-term survival has increased in childhood cancers. Increased survival rate and increased life expectancy, required researchs on side effects of anthracyclines. One of the most important side effects of chemotherapeutics is cardiotoxicity. In our study, we aimed to catch chronic cardiotoxicity due to anthracyclines by various methods in subclinical period.

Methods

This study is conducted at Marmara University, Department of Pediatric Hematology and Oncology and is a prospective study of children with cancer treated with anthracycline. Eighty-two children who were followed up for at least 6 months after treatment were included in the study. Thirty-eight similar age and gender control patients were also included in our study. The patients were evaluated according to age, sex, time after cessation of therapy, presence of cardiovascular symptoms, follow up time, type of anthracycline, total cumulative dose of the anthracycline and mediastinal radiotherapy. Electrocardiographic and echocardiographic examinations were performed following a detailed systemic physical examination of the children in the patient and control groups. Serum NT-proBNP, troponin I and galectin-3 levels were studied by ELISA. The results were analyzed by using SPSS-20.0 for Windows.

Results

Thirty-eight male and forty-four female patients with an average age of $12,7 \pm 4,9$ years who were evaluated during the study period were divided into 3 groups according to anthracycline doses. Three patients had intermittent chest pain and two patients presented with palpitation. Three patients had arrhythmia on physical examination. There were no patients who had clinical signs of heart failure. Electrocardiography revealed two incomplete right bundle branch block, one degree AV block and three sinus tachycardia in two patients. The systolic and diastolic blood pressures of the patients who received high dose anthracycline were significantly higher on physical examination, QTc distance on electrocardiography was significantly longer, EF, EF, E', E' / A 'were lower and MPI, IVR and IVC values were significantly higher on echocardiography. With conventional echocardiographic methods, the number of patients diagnosed with cardiotoxicity was 19. When tissue Doppler echocardiographic methods are also used, the number of patients who developed cardiotoxicity was 33. NT-proBNP and troponin I values were significantly higher in all 3 patient groups receiving anthracycline treatment than in the control group. There was no significant relationship between mediastinal radiotherapy and cardiotoxicity. There was also no significant relationship between cardiotoxicity development and age and gender in our study.

In conclusion; 2D and M-mode echocardiography as well as tissue Doppler echocardiography were found to be useful in the evaluation of subclinical cardiotoxicity in children treated with anthracyclines. Along with a large number of studies on the role of NT-proBNP and troponin I in assessing cardiotoxicity, more study needs to be done for galectin-3. It is not obvious that cardiac dysfunctional findings which were detected with different technical methods in our study group is clinically important or not. To understand that, long term follow-up of the patients is necessary.

Key words

Anthracycline, cancer, child, cardiotoxicity, echocardiography, tissue Doppler echocardiography, brain natriuretic peptide, troponin I, galectin-3.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce özet (Abstract)	iv
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Tablolar dizini	x
Sekiller dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Antrasiklinler	2
2.1.1. Adriamisin	3
2.1.2. Daunorubisin	5
2.1.3. Epirubisin	5
2.1.4. Idarubisin	5
2.2. Antrasiklin Kardiyotoksitesisi	6
2.2.1. Direkt ve indirekt kardiyomyosit hasarı	6
2.2.2. Serbest oksijen radikalleri ve apoptoz	7
2.2.3. Hücre içi kalsiyum disregülasyonu	8
2.2.4. Ekstrasellüler matriks yeniden modellenmesi	9
2.2.5. Araşidonik asit ve fosfolipid metabolizmasındaki bozukluklar	10
2.2.6. Endotelin-1	10
2.3. Kardiyotoksitesite İle İlişkili Risk Faktörleri	10
2.3.1 Hasta ile ilişkili faktörler	11
2.3.2 İlaç ile ilişkili faktörler	12
2.4 Akut Antrasiklin Kardiyotoksitesisi	13
2.5 Kronik Antrasiklin Kardiyotoksitesisi	13
2.5.1 Erken başlangıçlı kronik antrasiklin kardiyotoksitesisi	13
2.5.2 Geç başlangıçlı kronik antrasiklin kardiyotoksitesisi	13
2.6 Kardiyak Toksisitenin Önlenmesi	14
2.6.1 Antrasiklin uygulamasındaki değişiklikler	14
2.6.2 Demir şelatörleri	15
2.6.3 Analog ilaçların kullanımı ve formüllerdeki değişiklikler	15
2.6.4 COX-2 inhibitörleri	15
2.6.5 Beta adrenerjik antagonistler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	16
2.6.6 monoHER	16
2.7 Kardiyotoksitesiteye Yaklaşım ve İzlem	17
2.7.1 Fizik muayene	17
2.7.2 Telekardiyografi	17

2.7.3 Elektrokardiyografi	18
2.7.4 Ekokardiyografi	18
2.7.4.1 Sistolik fonksiyonların değeriendirilmesi	19
2.7.4.2 Diyastolik fonksiyonların değeriendirilmesi	19
2.7.4.3 Doku Doppler ekokardiyografi	20
2.7.5 Endomyokardiyal Biyopsi	22
2.7.6 Biyokimyasal Belirteçler	22
2.7.6.1 Natriüretik peptidler	22
2.7.6.2 Galektin-3	25
2.7.6.3 Kardiyak troponinler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Hasta Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri	27
3.2 Hasta Grubu için Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	27
3.3 Hasta Gruplarının Belirlenmesi ve Değeriendirilmesi	28
3.3.1 Anamnez ve fizik muayene	28
3.3.2 Elektrokardiyografi	28
3.3.3 2D, M-mode, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi	29
3.3.4 NT-proBNP, troponin I ve galektin-3 ölçümleri	30
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

2D EKO	2 Boyutlu Ekokardiyografi
A	Geç Diyastolik Dalga
A'	Doku Dopplerde Erken Diyastolik Dalga
ACE-inh	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AKR1A	Aldo-keto Redüktaz 1a
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
Ao	Aort Çapı
ASD	Atriyal Septal Defekt
ATP	Adenozin Trifosfat
BNP	Brain Natriüretik Peptid
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
CBR1	Karbonil Redüktaz 1
CNP	C-tipi Natriüretik Peptid
COX-2	Siklooksijenaz-2
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
DNP	D-tipi Natriüretik Peptid
E	Erken Diyastolik Dalga
E'	Doku Dopplerde Geç Diyastolik Dalga
E/A	Erken Diyastolik Dalganın, Geç Diyastolik Dalgaya Oranı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ET-1	Endotelin-1
FDA	“Food and Drug Administration”
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IVK	İzovolümik Kontraksiyon
IVR	İzovolümik Relaksasyon
IVSD	İnterventriküler Septum Kalınlığı
kDa	Kilodalton
KF	Kısalma Fraksiyonu

KMP	Kardiyomiyopati
La	Sol Atriyum apı
LVEDd	Sol Ventrikül Diyastol Sonu apı
LVESd	Sol Ventrikül Sistol Sonu apı
LVPWd	Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
MPI	Myokard Performans İndeksi
NAD(P)H	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NDUFS2	“NADH:ubiquinone oxidoreductase core subunit S2”
NDUFS3	“NADH:ubiquinone oxidoreductase core subunit S3”
NO	Nitrik Oksit
NPR-A	Natriüretik Peptid Reseptör-A
NPR-B	Natriüretik Peptid Reseptör-B
NPR-C	Natriüretik Peptid Reseptör-C
NQO1	“NAD(P)H quinone dehydrogenase 1”
NT-proBNP	N-terminal Beyin Natriüretik Peptid
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PGE2	Prostaglandin E2
PGF2	Prostaglandin F2
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
TDI	“Pulsed” Dalga Doku Doppler
TxA2	Tromboksan A2
VSD	Ventriküler Septal Defekt

TABLÖLAR

		Sayfa
Tablo 1.	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
Tablo 2.	Antrasiklin dozuna göre hasta ve kontrol grubunun dağılımı	31
Tablo 3.	Hasta grubundaki çocukların tanılarına ait veriler	32
Tablo 4.	Hasta grubundaki çocukların almış olduğu kemoterapi protokollerine ait veriler	32
Tablo 5.	Çalışma grubunda antrasiklin uygulamasına ve takip süresine ilişkin özellikler	33
Tablo 6.	Hasta grubunda mediastinal radyoterapi uygulamasına ilişkin özellikler	33
Tablo 7.	Hasta ve kontrol grubundaki çocuklara ait tansiyon değerleri	34
Tablo 8.	Hasta ve kontrol grubundaki çocukların elektrokardiyografik ölçümleri	35
Tablo 9.	Hasta ve kontrol grubundaki çocukların, gruplara göre elektrokardiyografik ölçümleri	35
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ekokardiyografik ölçümleri	36
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubundaki çocukların, gruplara göre ekokardiyografik ölçümleri	37
Tablo 12.	Hasta ve kontrol grubundaki çocukların, NT-proBNP, Troponin I ve Galektin-3 düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 13.	Mediastinal radyoterapinin kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi	41
Tablo 14.	Grup 1’de tedavi üzerinden geçen zamanın kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi	42
Tablo 15.	Grup 2’de tedavi üzerinden geçen zamanın kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi	43
Tablo 16.	Grup 3’de tedavi üzerinden geçen zamanın kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi	44
Tablo 17.	Hasta grubunda MPI ile biyokimyasal belirteçler arasındaki korelasyonun incelenmesi	44
Tablo 18.	MPI değeri <0.5 ve >0.5 olan hastaların elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	45
Tablo 19.	Kardiyotoksosite ile cinsiyet arasındaki ilişki	46
Tablo 20.	Yüksek doz antrasiklin alan grupta, erkek ve kadınlar arasında farkların değerlendirilmesi	46
Tablo 21.	Kardiyotoksosite ile cinsiyet arasındaki ilişki	47

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 1.	Adriamisin, Daunorubisin, Epirubisin ve Idarubisin'in yapıları.	3
Şekil 2.	Antrasiklinlerin yol açtığı oksidatif stress sonrası oluşan kardiyotoksisite mekanizmaları.	8
Şekil 3.	B-adrenerjik reseptör ve anjiyotensin II reseptörü aracılığıyla reseptör sinyali kardiyoprotektiftir.	16
Şekil 4.	ANP, BNP ve CNP'nin yapıları	23



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yılda 150.000'den fazla Türkiye'de ise 3000'den fazla çocuk kanser tedavisi görmektedir ve bu sayı gün geçtikçe artmaktadır. Kemoterapi protokollerinin yaygınlaşması ve multi-disipliner yaklaşımlar sayesinde çocukluk çağı kanserlerinde uzun dönem sağkalım artmıştır. Ancak, mevcut kemoterapötiklerin ve onkolojik diğer tedavilerin sebep olduğu geç dönem yan etkiler, çocuklarda hastalıksız sağ kalım ve yaşam süreleri göz önüne alındığında çok daha önemli ve sıktır. Yine çocuklarda mitokondriyal büyümenin etkilenmesi, toksisitenin derecesini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda kanser tedavisinden sonra 30 yıl içinde hastaların % 73'ünde kronik sağlık sorunları gelişeceği saptanmıştır (1). Yine kanser tedavisi gören hastaların önemli bir kısmında 30 yıl içerisinde kronik kalp yetmezliği gelişeceği gösterilmiştir (2).

Kardiyotoksiste, kemoterapötiklerin iyi tanımlanmış geç yan etkilerinden biridir. Anti-kanser ilaçlardan kardiyotoksik yan etkisi en iyi bilineni ise antrasiklinlerdir. Anti-tümör antibiyotikler grubundan olan antrasiklinler; karsinomlar, sarkomlar ve hematolojik malignitelerde etkili olması nedeniyle çocukluk çağında sıklıkla kullanılan kanser ilaçlarındandır (3).Günümüzde en sık kullanılan antrasiklinler, doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur (4). Antrasiklinlerin toksisitesi ile ilgili çok fazla çalışma olmakla beraber, kardiyotoksiste gelişiminde en belirgin risk faktörü kümülatif dozdur (5). Kümülatif doz, hastanın tüm yaşamı boyunca almış olduğu metrekare başına miligram cinsinden antrasiklin dozunu ifade eder. Yine yaş, cinsiyet, ırk, antrasiklin infüzyon süresi, eşlik eden hastalıklar gibi faktörler, kardiyotoksiste üzerinde etkilidir (6).

Bu çalışmada Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında antrasiklin türevi kemoterapötik uygulanan hastalarda, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve biyokimyasal belirteçlerden N-terminal beyin natriüretik peptid (NT-proBNP), troponin I (TnI) ve galektin-3 (GL3) ölçümünü kullanarak kronik dönem kardiyotoksitenin subklinik dönemde yakalamayı, kümülatif dozun kardiyotoksiste üzerindeki etkisini göstermeyi, normal popülasyona göre bu parametrelerdeki değişimin anlamlı olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

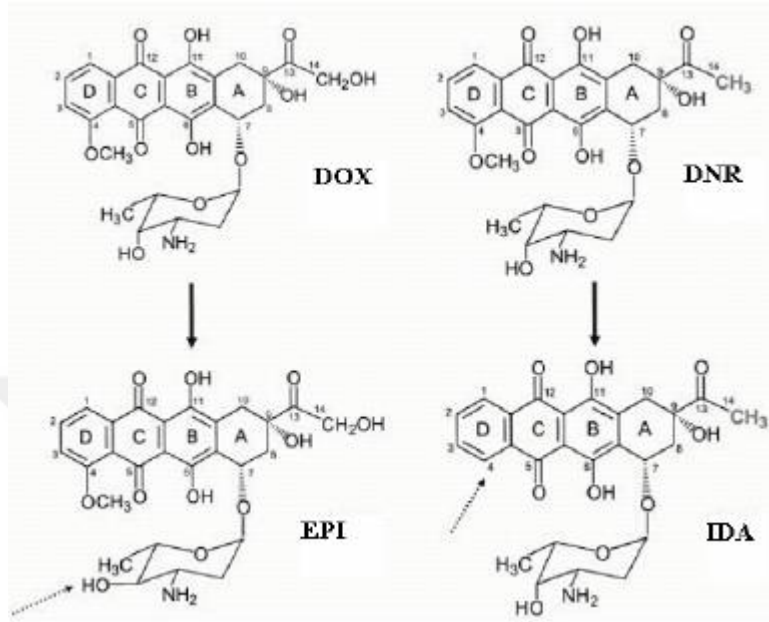
2.1. Antrasiklinler

Antrasiklinler; akut lösemi ve lenfomalar, kemik ve yumuşak doku tümörleri, hepatoblastom, nöroblastom ve wilms tümörü başta olmak üzere çocukluk çağı habis tümörlerinde yaygın olarak kullanılan, kinon içeren, polisiklik, aromatik, anti-tümör antibiyotiklerdir (3,16). Antrasiklinler planar yapıda olup, hidrofobik antrakinin halkaları nükleusu oluşturmakta ve bu halkaların birbiriyle bağlantısını daunosamin adlı şekerler sağlamaktadır (3). Tümü fizyolojik pH'da pozitif yüklüdür. Klinik olarak kullanılan kinonların en büyük anti-tümör sınıfını oluşturmaktadırlar (7). Hızla hücre içine girerler, en yüksek konsantrasyonda hücre nükleusunda bulunurlar. İlk antrasiklinler bir aktinomiçez türü olan *Streptomyces peuceitus*'un fermentasyonu sonucu üretilmiştir (8). 1960'larda daunorubisin, ilerleyen yıllarda da doxorubisin izole edilmiştir (9). Antrasiklinler, şimdiye kadar keşfedilmiş en etkili kanser ilaçlarındandır (10). Keşfedilmelerinin ardından kanser tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve sağ kalım oranları %50'lerden %80'lere yükselmiştir (11).

Antrasiklin grubu ilaçlar etkilerini; serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu, DNA interkalasyonu, direkt membran hasarı, apoptozun indüksiyonu, topoizomerez 2, RNA polimeraz ve sitokrom C oksidaz enzimlerinin inhibisyonu yoluyla gerçekleştirirler (12). Şeker ve tetrasiklin halkasının varlığı, anti-tümöral aktivite için gereklidir. Molekülün glikosidik bağının kopmasıyla ilaç inaktive olur.

Antrasiklinler değişik veriliş yöntemleri ile uygulanmışlardır. Farklı doz ve şemalarda verilebilmektedirler. Uygulanmakta olan kemoterapi protokolüne uygun olarak dozlar günlük, haftalık, 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir. Klinikte idarubisin oral olarak verilebilmektedir (13). Yine adriamisin intravezikal olarak kullanılabilir. Tedavide çeşitliliğin ana sebebi, kardiyak toksisiteyi en aza indirmek ve aynı zamanda en etkin kan düzeyine ulaşmaktır. Yine yapılan çalışmalarda, uzun süreli infüzyonların daha az kardiyotoksik olduğu saptanmıştır (14).

Son yıllarda başta kardiyotoksisite olmak üzere, ilacın yan etkilerini azaltmak ve tümör hücreleri üzerindeki etkiyi arttırmak için 200'e yakın yeni antrasiklin türevi keşfedilmiştir (4).



Şekil 1. Adriamisin, Daunorubisin, Epirubisin ve Idarubisin'in yapıları.

2.1.1. Adriamisin (Doksorubisin)

Adriamisin, bilinen diğer adıyla doksorubisin, *streptomyces peucetius* adlı mantardan izole edilmiştir (8). 1970'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik olarak deneyleri başlamıştır. 1974 yılında da FDA onayı almıştır (15). İlk olarak bir antibiyotik türevi olduğu saptanan adriamisinin, daha sonraları özellikle solid tümörler üzerinde iyi bir etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır (16). Adriamisin kendine özgü kırmızı rengi veren adriamisinon ve ona glikozidik bağla bağlı daunosaminden oluşur. Daunorubisinden farklı olarak 14. Karbonunda hidroksil grubu taşır.

Doksorubisin kanser hücresinde **anti-tümör etkisini**; DNA'ya interkalasyon, topoizomerez-2 aracılı DNA onarımının bozulması, serbest radikallerin oluşumu ve oluşan serbest radikallerin hücresel membranlara, DNA'ya ve proteinlere hasar vermesi şeklinde gösterir (17).

Doksorubisin, semikinon'a oksidize edilir (18) ve bu da, reaktif oksijen türlerini serbest bırakan bir süreçte doksorubisinol'e dönüştürülür. Reaktif oksijen türevleri de

lipit peroksidasyonuna, membran hasarına, DNA hasarına, oksidatif strese ve hücre ölümünün apoptotik yollarla tetiklenmesine yol açar (19).

Doksozobisin, **kardiyotoksik etkisini** ise, her ne kadar tartışmalı da olsa iki farklı ana mekanizmayla gerçekleştirir. Bunlardan ilki, demir ile ilişkili serbest radikallerin ve doksozobisinol metabolitinin oluşumu, ikincisi de doksozobisinin yol açtığı mitokondriyal hasardır. Demir ile ilişkili serbest radikal hasarı teoreminin en güçlü destekleyicilerinden biri, bir demir şelatörü olan deksrazoksan'ın in vivo doksozobisin kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu olmasıdır (20). Deksrazoksan'ın klinikte kullanımı ise, doksozobisinin anti-kanser etkisinde azalmaya yok açabildiği için tartışmalıdır. Yine yapılan çalışmalarda, deksrazoksan'ın sekonder AML gelişimine yol açabileceği düşünülmüştür. Defesiroks gibi diğer demir şelatörleri ise deksrazoksan'ın koruyucu etkisini göstermezler.

Adriamisin metabolizmasının 3 temel yolu vardır. **Bir elektron indirgenme, iki elektron indirgenme ve deglikosidasyon.**

Adriamisinin bir elektron indirgenmesi, birkaç farklı oksidoredüktaz enzimi tarafından gerçekleştirilir ve bir adriamisin-semikinon radikali oluşur (18). Bu enzimlerin tipi ve denge durumları hücreden hücreye değişmektedir. Bu enzimler, sarkoplazmik retikulum ve mitokondride bulunan NDUFS2, NDUFS3 VE NDUFS gibi NADH dehidrogenazlar, NQO1 gibi sitozolik NADPH dehidrogenazlar , ksantin oksidaz ve nitrik oksit sentetazdır (21). Adriamisin-semikinon radikalının adriamisine tekrar oksidasyonu, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) ve hidrojen peroksitin oluşumuna yol açar. Oksidatif strese neden olan ROS; glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutazlar ile etkisiz hale getirilebilir (22).

Adriamisinin iki elektron indirgenmesi, ikincil bir alkol oluşumuna – adrimisinol- yol açan ana metabolik yoldur (23).Yine bu yolda da birden fazla enzim, farklı hücrelerde farklı dengelerde olacak şekilde rol oynamaktadır.Kalp dokusunda AKR1A, karaciğerde CBR1 ana enzimdir (21).

Üçüncü ve içlerinde en küçük yola olan deglikosilasyon, adriamisin metabolizmasının %1-2'sini oluşturur. Bu yoldaki enzimler daha az bilinmekle beraber, sitokrom p450 redüktaz, ksantin oksidaz, NADPH redüktaz en önemli enzimlerdir.

Adriamisinin uygulama dozları, kanser tiplerine göre değişiklik göstermektedir. Kümülatif doz sınırı hastalarda 450 mg/m²'dir. Eęer ilaç özellikle mediastene radyoterapi ile birlikte kullanılacaksa, kümülatif dozun daha düşük tutulması önerilmektedir.

2.1.2. Daunorubisin

Streptomyces peucetius'dan izole edilmiş (8), 1960'lı yılların başında, doksorubisinden daha önce keşfedilmiştir (24). Yapısı, etki mekanizması ve kardiyotoksik etkisi doksorubisine benzer (25). Çocukluk çağı lösemilerindeki en kritik ilaçtır (26). Doksorubisin'den farklı olarak 14. Karbonunda hidroksil grubu bulundurmaz. Doksorubisin'in yan zinciri alkol ile sonlanırken, daunorubisinin yan zinciri metil ile sonlanır. Bu nedenlerle doksorubisine kıyasla daha lipofiliktir. Hücre içinde doksorubisinden daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Metaboliti daunorubisinoldür ve hücre içinde birikme eğilimi gösterir. Bu birikim önemli sorunlara yol açabilir. Maksimum kümülatif dozu 550-600 mg/m² olarak önerilmektedir. Yine doksorubisine benzer olarak eş zamanlı mediastinal radyoterapi, kardiyotoksikite riskinde artışa yol açar (6).

2.1.3. Epirubisin

Epirubisin, doksorubisinin c4 grubunun epimeri ve daunorubisinin yarı sentetik türevidir. Bunun sonucunda epirubisin, vücut kliresinde artma ve yarılanma ömründe kısalma gibi özellikler kazanmıştır. Bu özellikler, diğer antrasiklinlere göre daha yüksek dozlarda kullanılabilmesini sağlamıştır (27). Etki mekanizması diğer antrasiklinlerle benzerdir. Adriamisine kıyasla daha az kardiyotoksiktir (28). Maksimum kümülatif dozu 900 mg/m² olarak önerilmektedir (29).

2.1.4. Idarubisin

Idarubisin, yapısında 4-metoksi grubu bulundurmayan daunorubisin analogudur (30). Diğer antrasiklinlere göre daha lipofiliktir. Hücre içinde yüksek konsantrasyonda

bulunmaktadır. Oral uygulanımı intravenöz uygulamaya yakın aktivite gösterir (13). Serebrospinal aralığa geçişi yüksektir (31). Oral uygulamanın etkinliği, idarubisinolün değişime uğramamış ilaç kadar potent olmasına ve idarubisin-topoizomeras-DNA kompleksinin dayanıklı bir molekül olmasına bağlanmıştır.

2.2. Antrasiklin Kardiyotoksitesi

Antrasiklin türevi kemoterapötikler bilinen en etkili kanser anti-kanser ilaçlardan olmalarına rağmen, erken dönemde dahi kalp yetmezliğine neden olabilecekleri gösterilmiştir (32). 1970'li yıllarda 4000'in üzerinde hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların %2.2'sinde konjestif kalp yetmezliğinin klinik bulgu ve semptomlarının geliştiği saptanmıştır (33). Çalışma, konjestif kalp yetmezliği bulgu ve semptomlarına dayalı olduğu için, gerçek insidansın özellikle subklinik hastalar da göz önünde bulundurulunca çok daha fazla olabileceği değerlendirilmiştir (33). İnvaziv yöntemlerin de kullanıldığı bir başka çalışmada yüksek doz antrasiklin alan hastalarda kardiyotoksite insidansı %7.5 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da kalp yetmezliği gelişiminin en önemli belirleyicisinin antrasiklin kümülatif dozu olduğu saptanmıştır (5, 33). Günümüzde ise, tedavide yüksek doz antrasiklin kullanılmış hastalarda kardiyotoksite oranının %20'lerin üzerinde olduğu bilinmektedir. Antrasiklinler için önerilen toplam kümülatif dozlar yayınlara göre değişmekle birlikte, London Cancer North and East'e göre daunorubisin için 600, doksorubisin için 450mg/m², epirubisin için 900mg/m², idarubisin için 150 mg/m² (iv) ve 400 mg/m² (p.o) olarak belirlenmiştir.

2.2.1 Direkt ve indirekt kardiyomyosit hasarı

Kemoterapötiklere bağlı kardiyotoksite, ajanın kardiyomyositlere etkisine dayalı olarak tip 1 veya tip 2 kardiyotoksite olarak karakterize edilebilir (34). Tip 1 kardiyotoksite, nekroz veya apoptoz yoluyla kardiyomyosit ölümünden kaynaklanır ve geri dönüşümsüzdür (35). Tip 2 kardiyotoksite, hücre ölümü yerine kardiyomyosit işlev bozukluğundan kaynaklanır ve bu nedenle geri dönüşümlü olabilir. Antrasiklinlerin neden olduğu kronik dönem kardiyotoksite, daha çok kardiyomyosit

ölümünü içeren tip 1 ile ilişkilidir (35). Antrasiklin alan hastalarda oluşan bu myosit kaybı sonucunda, yeterli myokard hücresi sağlanamaz, çocuklarda hızlı somatik büyüme ile bu eksiklik daha belirgin bir hal alır. Yine kardiyak progenitör hücrelerin tüketilmesine bağlı sarkomer protein sentezinin azalması ve GATA-4 bağımlı gen ekspresyonu, antrasiklinlere bağlı kardiyak hasara katkıda bulunmaktadır (36). Demir³⁺ iyonları ayrıca direkt olarak DNA ve hücre zarındaki lipitler üzerinde yıkıcı etkiye sahiptir (37).

2.2.2. Serbest oksijen radikalleri ve apoptoz

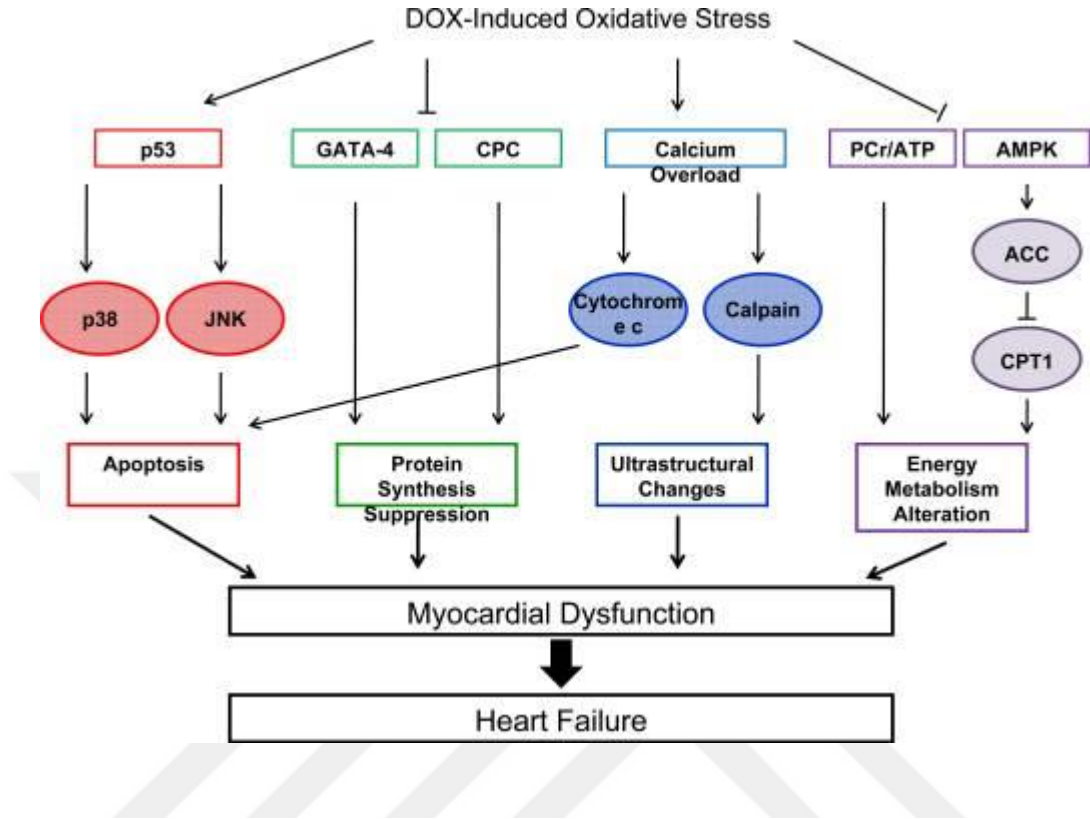
Hızlı bölünen kanser hücrelerinin öldürülmesinde antrasiklin etkinliğinden sorumlu olan birincil mekanizmalar DNA hasarı ilişkili iken, antrasiklinlerin kardiyomyositlerde yol açtığı toksik etki, ağırlıklı olarak antrasiklin metabolizması sonucu oluşan serbest radikal oluşumuyla ilgilidir (38). Spesifik olarak, antrasiklinlerin mitokondriyal solunum kompleksi I'de NADH ile indirgenmesiyle, moleküler oksijenle tepkimeye girerek süperoksit radikali oluşturabilen bir semikinon radikali oluşur (21). Ardından redoks döngüsü, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşumuyla sonuçlanır (39). Hidrojen radikalleri, hücre zarındaki lipitlerin oksidasyonuna, mitokondriyal respiratuar sıklusta defekt oluşumuna, DNA yıkımına, sülfidril içeren enzimler ile kollajen ve hyalüronik asit fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.

Kardiyomyositlerin, oksidatif substrat metabolizmasına yüksek oranda bağımlı olması ve kardiyomyositlerin daha az serbest radikal detoksifiye eden enzim içermesi nedeniyle kalp, antrasiklinin neden olduğu oksidatif stresse karşı tümör hücrelerinden daha hassastır (40). Bazı kaynaklar antrasiklinlere bağlı nitrik oksit sentezindeki bozukluğun da kardiyotoksistelerde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (41).

Kardiyomyositlerde antrasiklin metabolizması tarafından üretilen reaktif oksijen türevleri, kaspaz-3'ün aktivasyonuna ve mitokondriyal geçirgenlikte artışa neden olur (42). Buna ek olarak oksidan stresse tepki olarak sitokrom C salınımı artar. Sitokrom c salınımindaki artış, apoptozu başka bir yoldan indükler (43).

Oksidatif stres sonrası immünojenik reaksiyonun olaya katılımı, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksistenin bir diğer mekanizmasıdır. Hipertansif sıçanlarda yapılan bir çalışmada, antrasiklin tedavisi sonrası antijen içeren dendritik hücrelerde artış

saptanmış ve bunun antijen ekspresyonunda uyarılma sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür.



Şekil 2. Antrasiklinlerin yol açtığı oksidatif stress sonrası oluşan kardiyotoksisite mekanizmaları. 1) p53-MAPK yolağının up-regülasyonu yoluyla miyofilament apoptozisini hızlandırılması. 2) CPC ve GATA-4'ün inhibisyonu yoluyla miyofilament protein sentezinin bastırılması. 3) PCr / ATP ve AMPK'nın downregülasyonu yoluyla kardiyak enerji metabolizmasındaki değişiklikler. 4) kalpain ve sitokrom c'nin upregülasyonu yoluyla miyositlerde ultrastrüktürel değişiklikler.

2.2.3. Hücre içi kalsiyum disregülasyonu

Antrasiklinler, sarkoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salınımını uyararak ve sarkoplazmik retikulumün kalsiyum geri alımını engelleyerek, hücre içinde Ca^{++} artışına neden olur (44). Bu artış mitokondrilerde işlev bozukluğuna, yüksek enerjili fosfatların tüketimine, sitokrom c gibi pro-apoptotik faktörlerin salınımına (45), kontraktıl fonksiyon bozukluğuna ve bunların sonucunda hücre ölümüne yol açar. Bazı çalışmalarda post-mortem incelemelerde, ventrikül myokardında kalsiyum birikimi ve kalsiyum içeren cisimcikler gösterilmiştir

Kaspaz-12, diğer kaspazlar gibi apoptotik yolları aktive eder, ancak aktivasyonu sarkoplazmik retikulumdaki kalpain disregülasyonu adı verilen distress faktörlerine bağlıdır (46). Kalpainler, kalsiyum tarafından aktive edilen kalsiyum bağlı non-lipozomal proteolitik enzimlerdir. Antrasiklinlere bağlı hücre içi kalsiyum artışı kalpain aktivasyonuna bu da kaspaz-12 aracılı apoptoza yol açar (46). Antrasiklinler ayrıca sarkolemmada bulunan sodyum-kalsiyum değişim kanallarını inhibe ederler (47), L-tipi kalsiyum kanallarının aktivitesini de arttıırırlar (48). Tüm bu mekanizmalar sonucu hücre içi kalsiyum miktarı artar.

Kalsiyumun doğrudan etkilerine ek olarak, antrasiklinler, mitokondrinin hücre içi kalsiyuma duyarlılığını arttırır. Antrasiklinler ile tedavi edilen sıçanlardan izole edilen hücrelerin mitokondrilerinin, serum fizyolojik ile tedavi edilen sıçanlardan izole edilen hücrelerin mitokondrilerine oranla artmış kalsiyum salınımına ve azalmış kalsiyum tutma kapasitesine sahip olduğu saptanmıştır (49). Bütün bunlar birleştirildiğinde, kalsiyum disregülasyonunun, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.4. Ekstraselüler matriks yeniden modellenmesi

Hem hücresel hem de hücre dışı faktörler, myokardın yeniden modellenmesinde önemli bir role sahiptir. Hücre dışı matriksin yapısı ve kompozisyonunda meydana gelen önemli değişiklikler kalp yetmezliğinin oluşumuna katkıda bulunur (50).

Antrasiklinler, tümör hücrelerinde kollajenaz/matriks metalloproteinaz 1'in transkripsiyonunu ve translasyonunu inhibe eder, böylece tümör hücresi hareketliliğini azaltırırlar. Kalpte ise zıt etki gösterir ve matriks metalloproteinaz 2 ve 9'un üretimini arttırırırlar (51). Matriks metalloproteinazlardaki artışın, kollajen matriksi zayıflatarak myokardın yeniden modellenmesini arttırdığı ve kardiyomyopati gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir (51).

2.2.5 Araşidonik asit ve fosfolipid metabolizmasında bozukluklar

Antrasiklinler araşidonik asit ve fosfolipid metabolizmasını bozarak prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin F2 (PGF2), tromboksan A2 (TxA2) ve PAF düzeylerinde artışa yol açarlar (52). PGE2, PGF2 ve TxA2'nin kardiyotoksisiteye yol açma mekanizmaları tartışmalıdır. PAF ise bronkokonstrüksiyona neden olur ve hipoksemiye arttırır, pulmoner vasküler dirençte yükselmeye neden olur, koroner vazospazma yol açarak kardiyak iskemiye yol açar (53).

2.2.6 Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1), hasar görmüş kardiyomyositlerde artış göstermektedir (54). Bu durum endotelinin, kalp yetmezliğindeki yükselişini net bir şekilde açıklamaktadır. Antrasiklin ile tedavi edilen ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ET-1 ve ET-1 reseptörlerinin ekspresyonu artar (55). Endotelinin mevcut faydaları, endotelin-1'in damar üzerindeki vazokonstriktif etkileri tarafından engellenmektedir (56). Normal şartlarda damar duvarında, ET-1 aktivitesi NO ile dengelenir, ancak antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda NO üretimi de zayıflar, bu durum antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda, endoteline bağlı hasarı arttırır.

Bien ve arkadaşları, farelerde kombine Endotelin A / Endotelin B antagonisti olan bosentan ile ön tedavinin, antrasiklinle indüklenen kardiyotoksisiteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (57).

2.3. Kardiyotoksisite İle İlişkili Risk Faktörleri

Kardiyotoksisite ile ilgili faktörler temel olarak hasta ve ilaç ilişkili faktörler olarak ikiye ayrılmıştır.

2.3.1 Hasta ile ilişkili faktörler

1. Cinsiyet: Kardiyotoksisite için cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (58). Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla kardiyotoksisite görülür (58, 59). Özellikle erken başlangıçlı kardiyotoksisitede bu risk daha fazladır. Benzer şekilde, kümülatif antrasiklin dozu ne kadar yüksek olursa, erkek ve kadın hastalar arasındaki kontraktilite farkı da o kadar fazla olur. Bunun nedeni net olarak anlaşılmasa da, iki cinsiyet arasındaki vücut kompozisyonundaki farklılıklar, antrasiklinlerin dağılımını ve metabolizmasını değiştirerek rol oynayabilir.

Antrasiklinlerin yağ dokusu tarafından absorpsiyonu azdır. Aynı ölçüdeki vücut yüzeyine sahip kızlarda yağ dokusu erkeklere oranla daha fazladır, bu nedenle eş değer dozlarda antrasiklin uygulanımı sonrasında ilacın kalp gibi non-adipoz dokularda konsantrasyonu daha yüksek olmaktadır (60). Yine kızlarda çoklu ilaç direncine yol açan p-glikoprotein geninin ekspresyonunun farklı olması toksisiteyi arttıran nedenlerden biri olarak öne sürülmektedir (61).

2. Eşlik eden hipertansiyon, kronik kalp hastalığı, diabetes mellitus varlığı: Daha önceden varolan kronik hastalıkların, antrasiklin kardiyotoksisitesini arttırdığı bilinmektedir (62, 63).

3. Radyoterapi: Radyoterapi, çeşitli hematolojik kanserlerin ve solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla çoklu ilaç kemoterapisi rejimleri ile birlikte kullanılır. Kardiyotoksisite riskini arttıran major faktörler, radyoterapinin dozu, uygulandığı anatomik bölge ve bunlara bağlı olarak kalbi etkileyen dozdur. Mediastinal radyoterapi ile birlikte eş zamanlı ya da ardısıra uygulama kardiyotoksisite riskini artırır (64). Yine kalbi korumaya yönelik uğraşlara rağmen, antrasiklinlerde olduğu gibi radyoterapide de total kümülatif doz çok önemlidir. 30Gy total dozun üzerindeki uygulamalarda kardiyak risk anlamlı bir şekilde artmaktadır (65). Kalbin her 3 katmanını, ileti sistemi, koroner damarlar etkilenmekle birlikte kalpte radyoterapiden en çok etkilenen bölge perikardtır.

4. Yaş: Genel olarak dört yaşı altındaki çocuklar ve altmışbeş yaşı üzerindeki erişkinler en yüksek risk grubundadır (62). Çocuklarda kardiyak büyüme ve somatik büyüme bir aradadır. Altı aylık bir çocukla erişkin bir bireyde aynı sayıda myosit bulunur. Bu yaştan sonra myokardiyal büyüme, myositlerin boyutunda artışla sağlanır. Antrasiklinlere bağlı myokard hasarı veya ölümü sonucu geri kalan myokard hücreleri boyut artışıyla kompensasyona giderler. Geri dönüşümsüz myosit hasarı, kardiyak büyüme potansiyelini olumsuz etkiler. Myokardiyal büyümenin azalması da sol ventrikülün kitlesinde ve fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bütün bunlar kardiyak hasar riskini anlamlı bir şekilde artırır.

5. Irk: Siyah ırkta daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (6).

6. Trizomi 21: Özellikle erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite ile ilişkilidir (6).

7. Kronik beslenme bozukluğu ve nutrisyonel durum: Kardiyotoksisite için major risk faktörü olmasa da, malnutrisyon antrasiklin kardiyotoksisitesini arttırmaktadır.

2.3.2 İlaç ile ilişkili faktörler

1. Kümülatif doz: Toplam kümülatif antrasiklin dozu kardiyak hasar için en önemli risk faktörüdür (5, 66). London Cancer east and west'in yayınlamış olduğu antrasiklin rehberine göre dozlar tezimizde belirtilmiştir. 1000mg/m²'yi aşan kümülatif dozlar bazı hastalar tarafından iyi tolere edilebilmiş olmasına rağmen, 300mg/m² kümülatif dozun daha azıyla tedavi edilen hastalarda da kalp fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (67). Bu nedenle kardiyak açıdan net güvenilir bir antrasiklin dozu tanımlanmamıştır (68).

2. İlacın uygulama şeması ve süresi: Üç haftalık aralarla uygulanan total dozun, haftalık dozlara bölünerek uygulanması kardiyotoksisite riskini azaltmakta, buna rağmen antitümöral etki değişmemektedir. Yine 24-96 saatlik uzun süreli infüzyonların, bolus ya da saatlik infüzyonlara göre daha az kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir (14).

3. Diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanımı:

2.4. Akut Antrasiklin Kardiyotoksisitesi

Antrasiklin ile tedavi edilen hastaların ortalama %1 ile %4'ünde görülür (6). Akut toksisite, genellikle ritim bozuklukları, myokardit-perikardit sendromları ve konjestif kalp yetmezliği ile karakterizedir ve tedavi sonrası genellikle ilk 1 hafta içerisinde görülür (69). Ritm bozuklukları ve aritmiler ilacın uygulanmasından itibaren genellikle ilk birkaç saat içerisinde oluşur. Atipik depolarizasyon bozuklukları, QRS voltajında azalma, uzun QT, T dalgasında düzleşme, ST depresyonu, ventriküler ekstra atımlar görülebilir. Sinüs taşikardisi en sık görülen ritm bozukluğudur (70). Myokard iskemisi nadiren de olsa görülebilir. Akut toksisite çoğunlukla geçicidir ve kronik kardiyak hasar oluşturmaz. Mevcut bulgular birkaç saat ile gün içerisinde kendiliğinden düzelir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastalarda nadiren de olsa fatal seyreden akut kalp yetmezliği gelişebilir (32). Eşlik eden elektrolit imbalansı mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle akut kardiyotoksisiteye bağlı ölümlerin engellenmesi için elektrolit imbalansından kaçınılmalıdır.

2.5. Kronik Antrasiklin Kardiyotoksisitesi

2.5.1 Erken başlangıçlı kronik antrasiklin kardiyotoksisitesi

Antrasiklin tedavisi altındayken ya da tedavi bitiminden sonra genellikle ilk 1 yıl içerisinde ortaya çıkan ve devam eden hastalık, erken başlangıçlı ilerleyici kronik kardiyotoksisite olarak adlandırılır (6, 71, 72). Hastalar genellikle subklinik olmakla beraber, hastalarda halsizlik, taşikardi, taşipne, dispne ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir (6). Kardiyotoksisite gelişen yetişkin hastaların çoğunda dilate kardiyomyopati eşlik eder. Bununla birlikte çocukluk çağındaki hastalarda ise fibrozise sekonder restriktif kardiyomyopatinin baskın olduğu mikst tip kardiyomyopati gelişme olasılığı daha fazladır (73). Bu ayrım yalnızca teşhisi değil, aynı zamanda tedaviye de değiştireceği için çok önemlidir.

2.5.2 Geç Başlangıçlı Kronik Antrasiklin Kardiyotoksisitesi

Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite antrasiklinlerin primer yan etkisidir ve tedavi sırasında dahi ortaya çıkabilir. Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite ise tedavinin tamamlanmasından sonra görülür (74). Hatta bazı kaynaklarda tedavi kesiminden 20 yıl sonra dahi gelişebileceği gösterilmiştir (75). Hastaların %5 ile %57sinde görülebilir (76). Akut toksisiteyi takiben latent bir periyodun ardından görülebileceği gibi, tedavinin kesilmesinden yıllar sonra erken dönemde kardiyak etkilenmesi olmayan hastalarda da gelişebilir. Bu nedenle akut ve subakut dönemde antrasiklin toksisitesi saptanmayan hastalar da uzun zamanlı izlemlerinde antrasiklin toksisitesi geliştirme riskine ve buna bağlı morbidite ve mortaliteye sahiptirler.

Kronik kardiyotoksisite daha önce de belirtildiği gibi net olarak kümülatif doz bağımlıdır (5, 77). Kardiyotoksisitenin çocuklarda en sık görülen formu, geç başlangıçlı kronik kardiyotoksistedir (64). Gelişim sürecinde myokardın kalıcı hasarlara daha duyarlı olması, bu sıklığın en önemli sebebidir. Çocuklarda dilate ve restriktif patern sıklıkla bir arada görülür. Kardiyotoksisite genellikle ilerleyici olduğu için erken dönemde klinik olarak bulgu vermeyen fonksiyon bozuklukları, geç dönemde dekompanse olarak karşımıza çıkabilir. Konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmiler ve ani ölümler iyi tanımlanmış kronik yan etkilerdir.

2.6 Kardiyak Toksisitenin Önlenmesi

2.6.1. Antrasiklin uygulamasındaki değişiklikler

Toksisiteyi önlemede karşılaşılan en önemli zorluk, antrasiklinlerin hem kısa hem de uzun süreli yan etkilerini önleyecek, tercihen uzun süreli bir uygulama gereksinimi olmadan ve ilacın anti-tümör etkinliğini engellemeyecek kardiyoprotektif protokollerin belirlenmesi ve hayata geçirilmesidir.

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteyi önlemenin en etkili aracı dozajı module etmektir. Birkaç çalışmada, haftalık düşük doz antrasiklin uygulamasının veya sürekli infüzyonun, kalp üzerinde yan etkisi sınırlıyken, yeterli anti-tümör etkinlik gösterdiği saptanmıştır (14). Yine haftalık düşük doz antrasiklin uygulanan hastalarda, her üç haftada bir aynı dozun uygulandığı hastalara göre daha az kardiyotoksisite geliştiği gösterilmiştir.

2.6.2. Demir şelatörleri

Deksrazoksan, antrasiklin kardiyotoksisitesi için en çok çalışılan kardiyoprotektif ajandır. Kimyasal olarak, deksrazoksan (S)-4,4'-(1-metil-1,2-etandil)bis-2,6-piperazindion'dur. 191° ile 197° C arası eriyen beyamsı kristal bir tozdur. pKa noktası 2.1'dir. Topoizomera 2 ile etkileşebilme ve aktivitesini değiştirebilme özelliği nedeniyle başlangıçta bir anti-neoplastik ajan olarak tanıtılmasına rağmen, demir şelasyonunu sağlayan metaboliti nedeniyle, kardiyoprotektif bir ajan olduğu saptanmıştır (20). Hücre içinde demire bağlanarak antrasiklin-demir bileşiğinden demiri ayırır ve böylece serbest radikal oluşumunu önler. Ek olarak sıçan modellerinde antrasiklin kaynaklı kronik kardiyotoksisitede mitokondriyal DNA'nın tüketilmesini önlediği de gösterilmiştir. FDA, kısıtlı bir bildiri yayınlarak, deksrazoksan'ın 300mg/m² üzerindeki kümülatif adriamisin eşdeğeri dozlarda yetişkinlerde kullanımını (78) onaylamıştır. Deksrazoksan, antrasiklin başlanmadan önce i.v. yavaş uygulama veya infüzyon şeklinde ve eşdeğer adriamisin dozunun 10 katı şeklinde uygulanır (79). İlacın %42'si değişmeden idrarla atılır. Çocuklarda kullanımı tartışmalıdır.

2.6.3. Analog ilaçların kullanımı ve formüllerdeki değişiklikler

Idarubisin, epirubisin, zoburisin, alkarubisin ve mitoksantron gibi yeni doksorubisin analogları ile yapılan klinik ve prelinik çalışmalarda eşdeğer anti-tümör aktivite gösteren dozlarda benzer kardiyak yan etkiler görülmüştür. Yine kardiyotoksisitenin azaltılması için bir diğer strateji ise lipozomal antrasiklin analoglarının geliştirilmesidir (80). Lipozomlar, fagositik hücreler ve sinüzoidal kapiller sistemlerden zengin olan karaciğer ve dalak gibi organlarca daha fazla kullanılırken, bu yapılardan fakir olan kas ve iskelet kasında daha az tüketilecektir. Bunun da myotoksisite riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Lipozomal antrasiklinlerin, standart antrasiklinlerle eşit etkiye sahip dozlarda daha az kardiyotoksik olduğu gösterildiği yayınlar mevcuttur (80, 81).

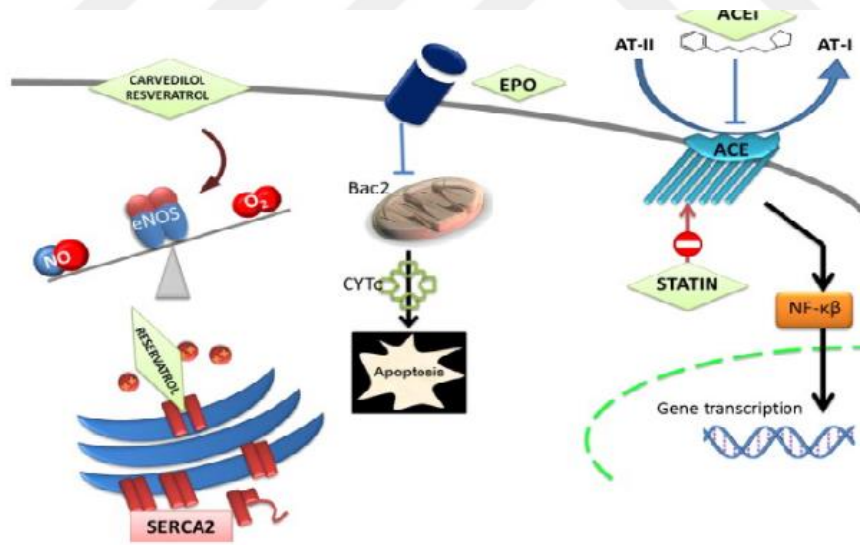
2.6.4. COX-2

Antrasiklin alan sıçanlarda, siklooksijenaz-2 inhibitörü olan diklofenak sodyum

uygulamasý, sýçanlarda antrasiklin ile indüklenen myokardiyal apopitozu arttýrdýðý gösterilmiřtir (82). COX-2 düzeylerindeki artýřın, prostasiklinler gibi kardiyoprotektif moleküler ajanların artýřına baðlý olarak kalp üzerinde koruyucu etkiye sahip olduðu düşünölmektedir (83).

2.6.5. Beta-adrenerjik antagonistler ve anjiyotensin dönüřtörücü enzim inhibitörleri:

Kalp yetmezliði tedavisinin yapıtaşlarıdır. Karvedilol alan hastalarda doksorubisin tedavisinden sonra sol ventriköl çaplarının sabit kaldýðını ve diyastolik fonksiyonun daha iyi korunduðu gösterilmiştir (84, 85). Georgakopoulos ve arkadaşları, antioksidan özellik taşımayan bir β -bloker olan metoprololün, antrasiklin ile tedavi edilen lenfoma hastalarında kardiyoprotektif olmadýðını ortaya koymuştur (86). Epirubisin tedavisinden sonra konjestif kalp yetmezliði olan hastalarda, digoksin dozu azaltılmasından ya da diüretik tedavinin kesilmesinden sonra ACE-inh uygulanmasının sistolik fonksiyonları koruduðu gösterilmiştir (87).



řekil 3. B-adrenerjik reseptör ve anjiyotensin II reseptörü aracılığýyla reseptör sinyali kardiyoprotektiftir.

2.6.6. monoHER

Diğeri bir kardiyoprotektif ajan olan monoHER, flavinoidlerin temel bileşenidir (88). Fareler üzerinde anti-tümöral etkiyi deðiřtirmeksizin, kardiyak toksisiteye karşı

koruma gösterdiği saptanmıştır. Ancak insanlarda kullanımı tartışmalıdır ve ek klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.7. Kardiyotoksisiteye Yaklaşım ve İzlem

Hastalar kronik kardiyotoksisite yönünden uzun süre asemptomatik kalabilmektedirler. Asemptomatik myokard hasarı, araya giren enfeksiyonlar ve diğer sağlık sorunları sonrasında klinik bulgu gösterebilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite için riskli kümülatif dozları tanımlanmış olmakla beraber, hem ilaca hem de hastaya bağlı ek risk faktörleri nedeniyle tanımlanmış standart güvenli bir doz sınırı bulunmamaktadır. Bu nedenle çocukluk çağında antrasiklinlerle tedavi edilen hastaların, kemoterapi süresince ve takibinde uzun bir periyotta, kardiyotoksisite başta olmak üzere yan etkiler açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun sonucunda asemptomatik hastalarda dahi kardiyotoksisite erken tanı almakta ve olası komplikasyonların önüne geçilebilmektedir. Çocuklarda kronik dönem antrasiklin kardiyotoksisitesinin izlenmesinde önerilen methodlar aşağıda belirtilmiştir.

2.7.1. Fizik muayene

Akut toksisite nadiren de olsa ritm bozuklukları, perikardit, myokardit gibi hayatı tehdit edebilecek ve geri dönüşümlü sonuçlar doğurabileceğinden, hasta ilacın uygulanacağı sürede ve sonrasında mümkünse hasta monitörize edilmelidir. Kronik kardiyotoksisite ise asemptomatik de olabileceği gibi, diğer kalp yetersizliği yapan nedenlerden fizik muayene ile ayırt edilemez. Nefes darlığı, solunum sıkıntısı, akciğerde raller, hepato-splenomegali, oskültasyonla gallop ritmi, juguler venöz dolgunluk fizik muayene ile saptanabilecek bulgulardır.

2.7.2. Telekardiyografi

Özellikle erken döneminde olmakla beraber antrasiklin kardiyotoksisitesinde yeri kısıtlıdır. Kronik dönem kardiyotoksisitede konjestif kalp yetmezliğine ait kardiyomegali ve pulmoner ödemin saptanmasında faydalıdır. Yine kardiyotorasik indeksin yaşa göre normal aralığın üzerinde olması, dilate KMP yönünde bir bulgu olabilir.

2.7.3 Elektrokardiyografi

On iki derivasyonlu EKG, ucuz olması, kolay uygulanması ve güvenilir olması nedeniyle klinikte sık kullanılan bir yöntemdir. EKG değişiklikleri zamandan bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Sinüs taşikardisi, repolarizasyon anormallikleri, QT aralığında uzama, QRS amplitüdünde azalma, ritim bozuklukları sıklıkla akut dönemde görülmekle birlikte, subakut ve kronik dönemde de ortaya çıkabilir. Akut dönemde saptanan EKG değişiklikleri, genellikle kalıcı olmayıp, kronik toksisitenin bir göstergesi değildir. Ancak QT intervalindeki uzama, ventriküler disfonksiyonun erken bir bulgusu olabilir. Yine EKG değişiklikleri yeni başvuru yapan kalp yetmezlikli hastaların değerlendirilmesinde önemlidir (89). Klinik olarak asemptomatik olan bu hastaların istirahat EKG'si genellikle anormaldir.

2.7.4 Ekokardiyografi

Antrasiklin kardiyotoksitesini değerlendirmede kullanılan en değerli non-invaziv yöntem ekokardiyografik incelemedir. Kalbin yapısı, hemodinamisi, fizyolojisi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. En büyük dezavantajı deneyim gerektirmesi ve zaman alan bir tanı yöntemi olmasıdır. Özellikle kronik dönem kardiyotoksitenin değerlendirilmesinde altın standarttır. Tedavi kesiminden yıllar sonra bile hastalarda hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarda bozukluklar saptanabilir ve bunların ilerleyici olduğu tespit edilebilir. Klinik olarak sık kullanılan üç eko yöntemi vardır. İki boyutlu (2D) , M-mode ve Doppler ekokardiyografi.

2D ve M-mode ekokardiyografik inceleme ile kalp boşluklarının, kapaklarının, kalbin anatomik yapısının ve kan damarlarının eş zamanlı görüntüsü elde edilir. M-mode ekokardiyografi hareket eden yapılarda daha yüksek (2D'ye göre) duyarlılığa sahiptir. Her ikisi de anatomik yapılardan geriye yansıyan ses dalgalarıyla ilişkilidir ve kalbin yapısına odaklanmıştır. Doppler ekokardiyografi ise eritrositlerin hareketleriyle geriye yansıyan ses dalgalarıyla ilişkilidir. Kalp ve kan damarları ile ilgili hemodinamik bilgiler elde edilir. Doppler ekokardiyografi ile kapak darlıklarının şiddetinin ölçümü, kaçak tespiti veya ASD ve VSD gibi kalp içi şantların varlığını gösterebilir.

2.7.4.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Ekokardiyografinin en sık ve en önemli kullanım nedenidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) sıklıkla kullanılan parametrelerdir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu M-mode, 2D ve Doppler ekokardiyografi teknikleriyle değerlendirilebilir. Diyastol sonu kan volümü içinden sistol sırasında atılan hacmin, diyastol sonu volüme oranı ejeksiyon fraksiyonunu verir. Normal aralığı % 50-85 arasındadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, kalp hastalıklarının major prognostik faktörüdür.

2D ekokardiyografi sol ventrikülü bir çok planda görüntüleyerek sol ventrikül sistolik fonksiyonunun kalitatif değerlendirilmesinde kullanılır. Yine 2D ekokardiyografi sol ventrikül hacimlerini ve ejeksiyon fraksiyonunu hesaplamada da kullanılabilir. Normal sol ventrikül şeklinin kaybı sol ventrikül disfonksiyonunun erken bir belirtisi olabilir. Artmış sol ventriküler küreselleşmenin prognostik önemi bulunmaktadır. 2D ekokardiyografi ile bu değerlendirme yapılabilir.

M-mode ekokardiyografi; sol ventrikül boyutlarını, duvar hareketlerini ve kalınlığını değerlendirmede kullanılır. Sıklıkla kullanılan parametreler, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd), sol ventrikül diyastol arka duvar kalınlığı (LVPWd), interventriküler septum kalınlığı (IVSD), sol atriyum çapı (La) ve aort çapıdır (Ao). Bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalarda ve küresel ventrikül durumlarında global sol ventrikül sistolik fonksiyonu doğru hesaplanamayabilir.

Ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonunun kullanımını kısıtlayan etkenler göz önüne alındığında, “Pulsed” dalga doku Doppler yöntemi ile hesaplanan MPI (myokardiyal performans indeksi) global ve bölgesel olarak sol ventrikül fonksiyonunu gösteren bir testtir. Sistolik fonksiyon tayininde kullanılan bir diğer parametre de doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan sistolik dalgadır (S wave) (90).

2.7.4.2. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Normal sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sol ventriküler ejeksiyon ve gevşemenin

normal olmasını ve ventriküler yapının entegrasyonunu gerektirir. Myokardın visko-elastik özellikleri, koronerlerin doluşu, atriyum kasılması, ventriküllerin etkileşimi gibi özellikler diyastolde ventrikülün doluşunu ve diyastolik fonksiyonları etkiler. Diyastolik disfonksiyon, izole olabileceği gibi sistolik disfonksiyona da eşlik edebilir. İzole diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliklerinin 1/3'ünü oluşturur. Bu hastalarda sistolik fonksiyonlar korunmuş olmakla beraber, bu durum sıklıkla sistolik disfonksiyon gelişiminin habercisidir (90). Yine antrasiklin kardiyotoksitesinde de birçok çalışma, kalp fonksiyonlarındaki erken bozulmanın diyastolik disfonksiyona bağlı olabileceği sistolik fonksiyon bozukluğunun bunu izlediğini düşündürmektedir.

Diyastol, aort kapağının kapanması ile mitral kapağın kapanması arasındaki sürede ve birbirini izleyen dört aşamadan oluşur (91). İzovolümetrik relaksasyon, erken hızlı dolma, geç dolma ve atriyal kasılma. Her safhadaki bozukluk, tek başına diyastolik yetmezliğe yol açabilir.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun iki ana unsuru, azalmış kompliyans ve bozulmuş relaksasyondur. Relaksasyon ve kompliyansı belirlemek için invaziv methodlar gereklidir ancak bu methodlar klinik olarak pratik değildir. Ekokardiyografi, non-inaziv bir yöntem olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle diyastolik fonksiyonların tayininde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Erken diyastolik mitral akım velositesinin (E), Doppler ekokardiyografik ve erken mitral anulus velositesinin (E'), doku Doppler ekokardiyografik ölçümü diyastolik fonksiyonların saptanmasında yararlı ekokardiyografik yaklaşımlardır (92, 93). Doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan myokardiyal performans indeksi (MPI), diyastolik fonksiyonu gösteren bir başka parametredir.

2.7.4.3 Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler ekokardiyografi tekniği 1980'lerin sonunda geliştirilen (94) ve özellikle 2000'li yıllardan itibaren klinikte sıkça kullanılan, myokardiyal sistolik ve diyastolik hareket hızlarının global veya bölgesel olarak ölçümüne imkan veren bir tekniktir. Görüntüleme tekniği iki ana ayrı kategoride incelenir.

1-Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi: M-mod ve iki boyutlu olmak üzere iki

farklı şekilde kullanılmaktadır. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renkte kodlanırlar. Proba doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, probdan uzaklaşan dokular ise mavi renkte görüntülenir. Özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada anlamlıdır (95).

2-Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi: Myokardda incelenecek bölge üzerine yerleştirilerek görüntüler kaydedilir. Diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır.

Pulsed wave doku Doppler ile sistolde birbirini takip eden iki dalga elde edilir. Bu dalgalar izovolumetrik kontraksiyon ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır.

- a) İzovolumetrik kontraksiyon (IVK) esnasında, kısa süreli düşük hızlı unifazik bir dalga elde edilir. Bu esnada kalbin ventrikül dolumu sabit olup, myokard hareket etmemektedir. Oluşan dalga kalbin rotasyon hareketi ile açıklanmaktadır (96).
- b) Ejeksiyon esnasında, semiulner kapakların açılmasıyla başlayan ve ikinci kalp sesinden önce sonlanan pozitif bir sistolik (S') dalga elde edilir.

Diyastolde ise 3 dalga kaydedilir:

- a) İzovolumetrik relaksasyon (IVR) esnasında, kısa süreli düşük hızlı uni veya bifazik bir dalga elde edilir. IVK gibi IVR de kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. Bölgesel veya global olarak ölçülebilir (97). Sağlıklı kişilerde bölgesel IVR zamanı farklı miyokard segmentlerinde farklı olarak saptanabilir. (97).
- b) İzovolumetrik relaksasyonu takiben başlayan, erken diyastolik doluş esnasında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalga (E'), apikal görüntülemeye negatiftir. Başlangıç zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre öncedir. E' dalgası, direkt olarak myokardiyal relaksasyona bağlı olup, önyükten kısmen bağımsızdır (98). Sağlıklı bir kalpte pulsed wave doku doppler ile elde edilen E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında,

geç doluş fazında ise myokardda herhangi bir hareket oluşmadığı için, pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi ile herhangi bir dalga elde edilmez.

- c) Geç diyastolde, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu, apikal incelemede negatif olan (A') dalgası oluşur (99). Başlangıç zamanı elektrokardiyografide P dalgasından sonradır. A' dalgası, atriyal sistolde ventrikülün genişlemesi pasif olduğu için myokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir ve pasif olarak meydana gelir. Bu neden pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen A' dalgası, transmitral A dalgasından daha sonra başlar.

2.7.5. Endomyokardiyal biyopsi

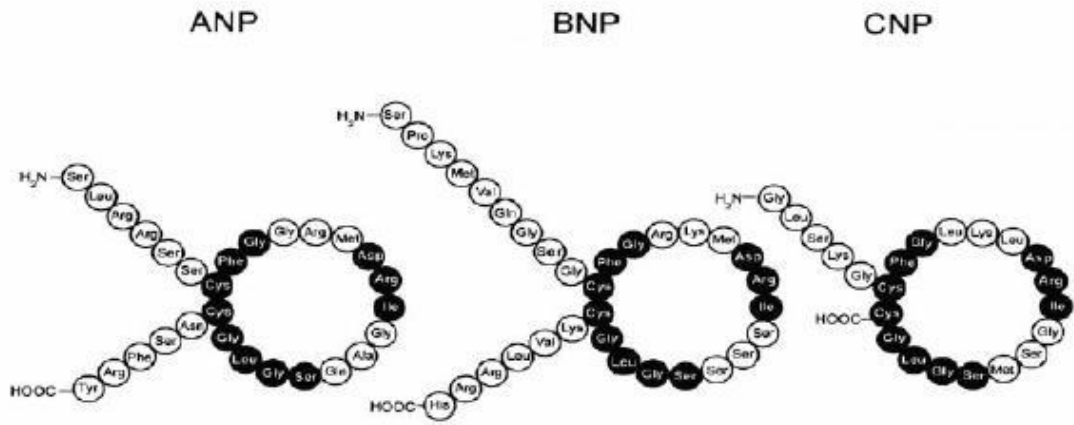
Sağ ventrikül apikal kısmından kateterizasyon ile yapılır. Elde edilen biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi antrasiklin kardiyotoksitenin tanımlanmasında en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Subklinik ve erken kardiyotoksistide altın standarttır. Myofibriler bantda ileri derecede azalma, z çizgi distorsiyonu, mitokondriyal şişme gibi değişiklikler saptanabilir (100). Bu değişiklikler hafif toksistide yamalı tarzda iken, ağır toksistide yaygındır. Invaziv bir yöntem olması nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır.

2.7.6 Biyokimyasal belirteçler

2.7.6.1 Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidler; atriyal natriüretik peptid (ANP), B-tipi natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve D-tipi natriüretik peptid (DNP) 'den oluşur. Bu hormonlar beyin, kalp, endotel gibi organlardan salınmaktadır. Diürez, natriürez, kan basıncı ve kan hacmi regülasyonu gibi etkilerinin yanı sıra, vücutta birçok biyolojik olayda yer almaktadırlar. Etkilerini birincil olarak guanilat siklaz reseptörleri aracılığıyla gösterirler (101). ANP, 1956'da ilk olarak Kisch tarafından elektron yoğun cisimcikler olarak tanımlanmış, 1980'lerin başında Bold (102) tarafından fare atriyum dokusundan 1984 yılında da Matsuo ve Kangawa tarafından insan atriyumdan izole edilmiştir (103, 104). ANP'nin keşfinden sonra, 1988 yılında domuz beyninden BNP ve 1990 yılında da CNP izole edilmiştir (105). Son olarak 1992 yılında yılan zehrinden

yeni bir natriüretik peptid olan DNP izole edilmiştir (106). Bu peptidlerin hepsi iki sistein arası disülfid köprüsünden oluşan 17 aminoasitli halka yapısına sahip olup, amino ve karboksil uçları değişiktir (107). ANP ve BNP daha çok kalp ve beyinde bulunur. BNP buna ek olarak adrenal bezlerde de bulunur (108). ANP ve BNP kalpte diğer dokulara göre üç kat daha fazla bulunur (109). Yine her ikisi de atriyumlarda ventriküllerden iki kat daha fazla bulunur. CNP ise kalpte düşük, kondrositlerde ise yüksek konsantrasyonda bulunur (110).



Şekil 4. ANP, BNP ve CNP'nin yapıları

Natriüretik peptidler, NPR-A, NPR-B ve NPR-C olarak adlandırılan 3 farklı hücre yüzey reseptörüne bağlanır (111). Her bir reseptör tek bir ekstraselüler bağlanma bölgesi içerir. NPR-A ve NPR-B yapısal olarak benzerdir. ANP ve BNP daha çok NPR-A'ya bağlanır (112). Her iki reseptör damarlarda, adrenal bezlerde, böbreklerde ve düşük oranda da olsa ventriküler myositlerde bulunur. Reseptörlerin myositlerde de bulunması, bu hücrelerin hem kaynak hem de hedef olduğunu gösterir. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz reseptörüdür ve aktivasyonları ATP bağımlıdır. NPR-C ise guanilat siklaza bağlı değildir ve temizleyici olarak görev yapar (113). Bu reseptör, nöral endopeptidazlar ile birlikte natriüretik peptidlerin dolaşımdan çıkarılmasını sağlar (114). İnsanlarda NPR-C ve nöral endopeptidazlardan hangisinin temizlemede daha büyük rol aldığı bilinmemektedir. NPR-A öncelikli olarak ANP olmak üzere, hem ANP ve hem de BNP'yi bağlar. NPR-B ise CNP'yi bağlar. NPR-C'nin BNP'ye

afinitesi daha düşüktür, bu da BNP'nin daha uzun ömürlü olup, plama seviyesinin daha yüksek olmasını sağlar.

2.7.6.1.2 Brain natriüretik peptid

İnsanda BNP geni 1. kromozom yerleşimli olup, öncelikle 134 aminoasitlik pre-pro BNP'yi kodlamaktadır(115). Pre-pro BNP daha sonra 108 aminoasitlik proBNP'ye bölünmektedir (116). ProBNP, biyolojik olarak inaktif olan N-terminal proBNP (76 aminoasitlik) ve biyolojik olarak aktif BNP (32 aminoasitlik)'ye bölünür (117,118). Sağlıklı bireylerde NT-proBNP ve BNP'nin plazma derişimleri benzerdir. BNP'nin ana kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlere göre ventriküler bozuklukları belirlemede daha duyarlı ve özgüdür.

BNP'nin yarı ömrü 20-22 dakika iken, NT-proBNP'nin yarı ömrü 90-120 dakikadır. Natriüretik peptidlerin yıkılımı iki farklı yoldan olur. BNP'nin de yıkılmasında ana yolak olduğu düşünülen birinci yol, nöral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkımdır. İkincisi ise NPR-C (natriüretik peptid clearance receptör) aracılı yoludur (113). NT-proBNP içinse spesifik bir eliminasyon yolu gösterilmemiştir.

BNP sentezi ve salgılanması için asıl uyarıcı ventriküler duvar gerginliğidir (119). Buna ek olarak aşırı volüm yüküne ve artmış dolum basıncına bağlı olarak da salgılanabilir. Kalp yetmezliği ve myokard enfarktüsü gibi durumlarda salınımı hızla artar. Hasarlı alanlarda BNP oranının daha fazla olması, stress ve onarım mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. ANP ile birlikte renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin doğal antagonistidir (120). Farelerle yapılan deneylerde BNP'nin kardiyak fibrozisi engellediği ve kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Böbrek glomerüllerinde afferent arteriyolda dilatasyon, efferent arteriyolda konstrüksiyon oluşturarak GFR'yi artırır (121). Sodyum geri alınımını inhibe eder. Aldosteronun zona glomerulosa'dan salınımını inhibe eder. Kan-beyin bariyerini geçememesine rağmen, bariyer dışındaki diğer beyin bölgelerine ulaşır. Beyindeki etkileri periferik etkilerini güçlendirir. Özellikle su ve sodyum tutulumunun azaltılması, renal diüretik etkiyi tamamlar. İntrahipotalamik olarak vazopressin sekresyonunu inhibe eder ve ACTH salgısını azaltır (122).

Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisi ve bu hastaların mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliğinin başlangıcında dahi BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yükselmeye başlaması, bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Yine bu hormonlar yatak başı, hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebildiği için diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır.

NT-proBNP'nin özellikle geç dönem antrasiklin kardiyotoksisitesinin saptanması açısından anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (123). BNP ve özellikle NTpro-BNP'nin persiste eden yüksek periferik kan düzeyleri, konjestif kalp yetmezliğinde belirteç olarak kullanılmaktadır (124). Kliniğe yansımamış sol ventrikül hasarı olan hastalarda, BNP ve NTpro-BNP düzeylerinin, kardiyak disfonksiyon açısından bir gösterge olabileceği ve gelişmekte olan kardiyak patolojiyi erken dönemde gösterebilecek bir belirteç olarak antrasiklin uygulanan hastalarda kullanılabileceği gösterilmiştir (125).

2.7.6.2 Galektin-3

Galektin – 3 , 130 amino asitten içeren C-terminal karbonhidrat tanıma alanı ve 110-130 amino asit içeren N-terminal alandan oluşan 29-35 kDa'lık β -galaktosidaz bağlayıcı proteinler ailesinin bir üyesidir (126). Amino grubu glisin ve prolinden zengin iken, karboksi grubu ise karbonhidrat bağlayıcı alandır.

Galektin-3, hücre içinde sitoplazmada veya nukleusta, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilir. Sitoplamik membrandaki ve ekstrasellüler ortamdaki galektin-3 hücrelerarası ve hücre-matriks ilişkisinde görev alırken, hücre içindeki galektin-3, çekirdek pre-MRNA bağlanması regülasyonunda ve apoptozisten korunmada görev alır (127). Yine galektin -3 embriyogenezde, hücreler arası ve hücre-stroma ilişkilerinde etkili olarak, organogenezde rol alır (128). Hücre- hücre, hücre matriks birleşimi, bazı doku ve hücrelerde neoplazik transformasyon ve progresyon, metastaz ve immün yanıt gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik olaylarda rol alır. Yeni tanımlanmış bir molekül olduğu için henüz tüm etkileri ortaya konamamıştır.

Galektin-3, şu anda kalp yetmezliğinde miyokardiyal fibrozun gelişimini saptamada biyolojik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (129). Biz de çalışmamızda,

kardiyotoksitenin değerlendirilmesi ve izleminde kullanılmak üzere yeni bir molekül belirlemek için, daha önce çocuklarda antrasiklin kardiyotoksitesi üzerinde çok fazla çalışma bulunmayan galektin-3 değerlerini hesapladık.

2.7.6.3 Kardiyak troponinler

Kardiyak troponinler aktin ve myozinin kalsiyuma bağlı regülasyonunu sağlayarak, myokard kontraksiyonunda görev alan düzenleyici proteinlerdir. 3 alt protein ünitelerden oluşurlar (130); troponin C (kalsiyum bağlayıcı bileşen), troponin I (inhibitör bileşen) ve troponin T (tropomyozin bağlayıcı bileşen) (131). Büyük oranda myofibril yerleşimli olup, küçük oranda da sitoplazmik bileşen içerirler. Troponinlerin dokulara özgül birçok izoformu bulunmaktadır. Bu izoformların dağılımı, kalp kası ile iskelet kası arasında değişir. Kardiyak troponin C, düz kasta bulunan izoformu ile aynı olduğu için kardiyak açıdan özgül değildir. Kardiyak troponin I ve T ise farklı genlerce kodlandığı için iskelet kasındaki troponinlerden tümüyle farklıdır. İskelet kası ile karşılaştırıldığında, kardiyak troponin I 30 aminoasit daha uzundur, kardiyak troponin T'nin ise kendine özgü 11 aminoasitlik dizisi vardır. Bu özellikler her iki moleküle de kardiyak özgüllük sağlar. Kardiyak troponin I'nın; normal, hasta veya rejenerasyon gösteren iskelet kasından eksprese olmadığı gösterilmiştir. Ancak kardiyak troponin T iskelet kasında fetal gelişim sırasında, rejenere olan ve hasta kas dokularında eksprese olmaktadır. Yine muskuler distrofi, kronik böbrek yetmezliği ve kronik kas hastalıklarına sahip bireylerin iskelet kası örneklerinde de kardiyak troponin T'ye rastlanmıştır (132). Bu durum önceleri cTnT ölçümlerinde sorun teşkil etse de, izoformlar arası çapraz reaksiyon göstermeyen yeni antikorların kullanımıyla problem olmaktan çıkmıştır.

Sağlıklı bir insanda periferik kanda kardiyak troponinler oldukça düşük düzeydedirler. Özellikle myosit hasarında erken dönemde sitoplazmik komponentten, geç dönemde ise myofibriller komponentten periferik kana salınım sonucu ölçülebilen yüksek değerlere erişirler. Akut myosit hasarı sonrası 2-4 saat içinde kan düzeyleri yükselmekte, 24 saatte pik değere ulaşmakta ve 2-3 hafta boyunca yüksek seyretmektedir. Bu uzun süreli yüksekliğin nedeni, miyofibriller bölgeden salınımın devam etmesine bağlıdır (133).

Kardiyo-onkolojide troponinler en çok çalışılan belirteçlerden biridir. Özellikle kemoterapi sonrası yükselen ve uzun süre yüksek seyreden troponin düzeylerinin, yüksek kardiyotoksisite oranlarıyla korele olduğu gösterilmiştir (134). Çeşitli kaynaklarda troponin düzeylerinin, kemoterapi öncesi, esnasında ve sonrasında bakılması önerilmektedir (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüş, antrasiklin uygulanan kanserli çocuklarda geç dönem kardiyotoksisitenin gösterildiği prospektif bir tez çalışmasıdır. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (09.2017.164 Tarih: Şubat 2017)

3.1. Hasta Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 0-18 yaş aralığında herhangi bir kanser nedeniyle antrasiklin türevi kemoterapötik almış olması
- Tedavi öncesi bilinen kardiyak problemin olmaması
- Tedavi öncesinde bazal elektrokardiyografi ve ekokardiyografinin normal olması
- Son antrasiklin dozu üzerinden en a 6 ay geçmiş olması
- Hastaların çalışmaya alındığı gün akut enfeksiyon bulgusunun olmaması
- Yaşına göre hastanın ya da ailesinin tetkiklerin yapılacağını kabul etmiş olması ve bunu yazılı onaylaması

3.2 Hasta Grubu için Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Yaşına göre hastanın ya da ailesinin tetkiklerin yapılmasını kabul etmemesi
- Hastanın izlemiden çıkmış olması ya da ölmesi
- Son antrasiklin dozu üzerinden 6 aydan daha az süre geçmiş olması
- Tedavi öncesinde bazal ekokardiyografi ya da elektrokardiyografide anomalilik saptanması
- Kronik kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden komorbid

faktörlerin bulunması (mediastinal radyoterapi komorbid olmasına rağmen, ek olarak belirtilerek izleme alınmıştır)

3.3 Hasta Gruplarının Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Hastalar, almış oldukları kümülatif antrasiklin dozuna göre 3 farklı gruba ayrıldı. Kümülatif doz standartizasyonu konusunda net bir görüş birliği olmasa da, eş değer dozlar hesaplandı. (Children Oncology Group Guideline, 4 Ekim 2013). Buna göre 1mg/m^2 doksorubisin = 1mg/m^2 daunorubisin= 0.2mg/m^2 idarubisin= 1.5 mg/m^2 epirubisin olarak kabul edildi.

Hasta Grubu 1 $<200\text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu alan hastalar

Hasta Grubu 2 $200\text{-}350\text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu alan hastalar

Hasta Grubu 3 $>350\text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu alan hastalar

Çalışma grubundaki hastaların; yaşı, cinsiyeti, kilosu, boyu, vücut yüzey alanı, hastaya verilen tedavi protokolü, verilen antrasiklin türü, kümülatif antrasiklin dozu, son antrasiklin dozu üzerinden geçen zaman, muayene tarihinde eşlik eden kardiyovasküler hastalık semptomları, mediastinal radyoterapi varlığı ve varsa radyoterapinin dozu not edildi ve elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerle değerlendirildi.

3.3.1 Anamnez ve fizik muayene

Tüm hastalar ve kontrol grubu kardiyak hasarı düşündürecek olan nefes darlığı, eforla artan göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop gibi bulgular açısından sorgulandı. Başta kardiyovasküler sistem muayenesi olmak üzere tüm sistemlerin muayenesi yapıldı. Boy, kilo, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp tepe atımı ve aritmi varlığı not edildi.

3.3.2 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografik değerlendirme, MAC-2000/GE MEDİCAL (milwaukee, WI, USA) marka elektrokardiyografi cihazı ile muayene sonrası dinlenmeyi takiben, 10 mm/mV voltajında ve 25 mm/sn hızda kaydedildi. Kalp hızı, ritmi, aksı, PR

mesafesi, QRS süresi ve voltajı, QT ve düzeltilmiş QT değerleri, aritmi, blok ve ektopik atımları varlığı saptandı ve kaydedildi.

3.3.3 İki boyutlu M-Mode Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların; M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeleri, Philips marka IE33 xMATRIXx model (Washington, USA) cihaz ile, hastanın yaşına ve kilosuna göre 2.75-5.5 mHz transduser kullanılarak, istirahat sonrası 3. veya 4. Interkostal aralıktan parsiyel sol lateral dekubit pozisyonda yapıldı. Hastaların, eşlik eden elektrokardiyografik monitörizasyonla birlikte, parasternal kısa ve uzun eksen, apikal 4 boşluk ve apikal 5 boşluk görüntüleri kaydedildi. M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül duvar kalınlıkları, sistolik ve diyastolik çapları, aort kökü diyastolik çapı, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu ve kapakların yapısı değerlendirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun olarak alındı ve değerlendirildi. Antrasiklin uygulanan hastalarda tedavi sonrası Common Terminology Criteria for Adverse Events kriterlerine uygun olarak, EF'nin <%50 olması veya EF'de tedavi öncesi değere göre %10'un üzerinde azalma saptanması, kardiyotoksisite lehine kabul edildi.

Diyastolik disfonksiyonları değerlendirmek amacıyla yapılan pulse wave Doppler ekokardiyografik incelemede; Philips marka IE33 xMATRIXx model cihaz ile elde edilen apikal dört boşluk görüntüsü kullanılarak imleç mitral kapağın üzerinde akıma paralel düşürülerek akım örnekleri elde edildi. En az 5 ölçüm yapılarak ortalamaları hesaplandı. Akım trasesindeki ilk pik E dalgası, ikinci tepe A dalgası olarak kaydedildi. E/A oranının 1'in altında olması diyastolik disfonksiyon kabul edildi.

Pulse wave doku Doppler ekokardiyografik incelemede ise; yine Philips marka IE33 xMATRIXx model cihaz ile mitral anulus bileşkesinden en az 5 ölçüm yapılarak sonuçlar elde edildi. Sol ventrikül için sistolik pik (S wave), E' (erken diyastolik akım, ilk dominant negatif dalga) ve A' (geç diyastolik akım, ikinci negatif dalga) dalgaları kaydedildi. S dalgası sonu ile E' dalgası başı arası IVR (izovolümetrik gevşeme zamanı; A' dalgası sonu ile S dalgası başlangıcı arası ise IVC (izovolümetrik kasılma zamanı) olarak kaydedildi. ET (ejeksiyon zamanı) not edildi. Bu hastaların doku Doppler ekokardiyografi parametreleri kullanılarak MPI (myokardiyal performans

indeksi) hesaplandı. $MPI > 0.5$ olması kardiyotoksisite lehine kabul edildi.

$MPI = (IVR + IVC) / ET$ olacak şekilde hesaplandı.

Tüm ölçümler ardışık 5 siklstan alınarak, ayrı ayrı ortalamaları alındı.

3.3.4 NT-proBNP, TroponinI ve Galektin-3 Ölçümleri

Hastalardan venöz yolla separatör jel içeren tüpler'e alınan 4 cc kan örneği, 2 saat içerisinde 10 dakika 3000 RPM'de santrifüj edilerek serum ve plazma kısımlarına ayrıldı. Serum kısmı alınarak -80°C 'de saklandı. Tüm kan örnekleri, ilk kan örneği alındıktan 6 ay sonra aynı gün içinde çalışıldı. Her üç testin çalışma prensibi enzim immunoassay (ELİSA) (Roche® Diagnostics GMBH, Almanya) metoduna dayanmaktadır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda Aralık 2000 - Nisan 2016 tarihleri arasında tedavileri bitmiş hastalar üzerinde prospektif olarak yürütüldü. Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi görmüş ve antrasiklin tedavisi alan 110 hastadan, 82 hastanın onamı alınarak değerlendirildi. Hastaların ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve biyokimyasal belirteçler açısından, normal popülasyona göre fark olup olmadığını anlamak için 38 sağlıklı kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Yine antrasiklin tedavisi alan hastalar, kemoterapi süresi boyunca almış oldukları antrasiklin kümülatif dozuna göre 3 gruba ayrıldı.

- Hasta Grubu 1 $< 200 \text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu
- Hasta Grubu 2 $200 - 350 \text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu
- Hasta Grubu 3 $> 350 \text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Hasta (n=82)		Kontrol (n=38)		p
	Ort±Ss		Ort±Ss		
Vucut Alanı	1,353±0,406		1,235±0,396		0,140
Kilo	46,705±22,616		40,658±20,838		0,165
Yaş	12,659±4,989		11,737±4,334		0,329
Cinsiyet	E	K	E	K	0,192
	38	44	19	19	

Tablo 2. Antrasiklin dozuna göre hasta ve kontrol grubunun dağılımı.

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Kontrol	38	31,7
1-199 Arası	23	19,2
200-349 Arası	35	29,2
350 Ve üzeri	24	20,0
Toplam	120	100,0

Çocukların 38'i (%31.7) kontrol, 23'ü (%19.2) grup 1, 35'i (%29.2) grup 2, 24'ü (%20.0) grup 3 olarak çalışmaya dâhil edildi. Grup 1'deki hastaların 8'i (%34.8) erkek, 15'i (%65.2) kız; Grup 2'deki hastaların 21'i (%60) erkek, 14'ü (%40) kız; Grup 3'teki hastaların 9'u (%37.5) erkek, 15'i (%62.5) kız; kontrol grubundaki çocukların 19'u (%50) erkek, 19'u (%50) kızdı. Grupların sayısı, cinsiyet ve yaş dağılımı birbirine

benzerdi.

Tablo 3. Hasta grubundaki çocukların tanılarına ait veriler

Tanı	Frekans(n)	Yüzde (%)
All	24	29,3
Burkitt Lenfoma	1	1,2
Burkitt Lösemi	1	1,2
Ewing Sarkom	11	13,4
Hodgkin Lenfoma	24	29,3
Nöroblastom	8	9,8
Osteosarkom	10	12,2
Wilms	3	3,7
Toplam	82	100,0

Hastaların 24'ü (%29.3) akut lenfoblastik kösemi, 1'i (%1.2) burkitt lenfoma, 1'i (%1.2) burkitt lösemi, 11'i (%13.4) ewing sarkom, 24'ü (%29.3) hodgkin lenfoma, 8'i (%9.8) nöroblastom, 10'u (%12.2) osteosarkom, 3'ü (%3.7) wilms tümörü tanısıyla takip edilmiş ve antrasiklin grubu kemoterapötik almıştı.

Tablo 4. Hasta grubundaki çocukların almış olduğu kemoterapi protokollerine ait veriler.

Ktprotokolü	Frekans(n)	Yüzde (%)
6 in One	2	2,4
ABVD	13	15,9
ALL-BFM 2002	6	7,3
ALL-BFM-2002 +ALL-BFM-2002-Rez	1	1,2
BFM-95	3	3,7
COPP-ABV	9	11,0
ECI	6	7,3
ECI+COSS86	5	6,1
IE/VAC	10	12,2
MOPP-ABV	2	2,4
National Wt Study	3	3,7
St. Jude-TOTAL XV	16	19,5
TPOG-NBL	6	7,3
Toplam	82	100,0

Hasta grubundaki çocukların almış olduğu kemoterapi protokolleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubunda antrasiklin uygulamasına ve takip süresine ilişkin özellikler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
Kt Tedaviden Bitimi üzerinden Geçen Zaman (ay)	31,213±28,885	47,197±44,953	50,988±41,829	0,200
Antrasiklin Dozu	121,090±30,112	222,570±19,150	404,380±101,877	0,000
Süre (saat)	2,696±4,809	1,114±0,530	1,708±0,859	0,084

Grup 1'deki hastaların almış oldukları antrasiklin dozu ortalaması 121,090 ±30,112 mg/m², Grup 2'deki hastaların 222,570 ±19,150 mg/m², Grup 3'teki hastaların 404,380 ±101,877 mg/m² olarak hesaplandı. Gruplar arası antrasiklin dozu açısından anlamlı fark vardı (p<0.001).

Grup 1'deki hastaların takip süresi (31,213±28,885) ay, Grup 2'deki hastaların takip süresi (47,197±44,953) ay, Grup 3'teki hastaların takip süresi (50,988±41,829) ay olarak hesaplandı. Grupların ortalama takip süresi birbirine benzerdi (p=0.200).

Tablo 6. Hasta grubunda mediastinal radyoterapi uygulamasına ilişkin özellikler

		Grup 1	Grup 2	Grup 3
		n (%)	n (%)	n (%)
	Rt Almayan	20(%87,0)	24(%68,6)	23(%95,8)
	Rt Alan	3(%13,0)	11(%31,4)	1(%4,2)

Grup 1 içerisindeki hastaların 3'ü (%13), Grup 2 içerisindeki hastaların 11'i (%31,4), Grup 3 içerisindeki hastaların 1'i (%4,2) mediastinel radyoterapi almıştı.

4.2. Çalışma Grubunun Öykü ve Fizik Muayene Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki hastaların öyküsünde 3 hastada aralıklı göğüs ağrısı ve 2 hastaada çarpıntı şikâyeti mevcuttu. 3 hastada aritmi saptandı. Fizik muayene’de hastaların 15 dakikalık dinlenmeyi takiben sistolik ve diyastolik tansiyonları da kaydedildi.

Tablo 7. Hasta ve Kontrol grubundaki çocukların tansiyon değerleri

	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss
Sistolik Tansiyon	104,368±8,988	103,696±10,494	111,200±10,440	113,500±8,673
Diastolik Tansiyon	66,132±5,566	68,783±11,666	71,657±9,286	74,917±10,508

Tüm değerler, grup içi ortalama değerleri göstermektedir.

Grup 1’deki hastaların sistolik tansiyon ortalaması (103,696±10,494) mmHg, diyastolik tansiyon ortalaması (68,783±11,666) mmHg; grup 2’deki hastaların sistolik tansiyon ortalaması (111,200±10,440) mmHg, diyastolik tansiyon ortalaması (71,657±9,286) mmHg; grup 3’teki hastaların sistolik tansiyon ortalaması (113,500±8,673) mmHg, diyastolik tansiyon ortalaması (74,917±10,508) mmHg olarak saptandı. Çalışma grubunda antrasiklin dozuna göre sistolik ve diyastolik tansiyonların karşılaştırılmasında, yüksek doz antrasiklin alan hastalarda hem sistolik hem de diyastolik tansiyon anlamlı yüksek saptandı (hem sistolik hem diyastolik tansiyon için $p<0.05$ saptandı).

4.3. Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi

Tüm hastalarda ritim sinüs ritmindeydi. Tüm hastalarda QRS aksı normaldi. 2 hastada inkomplet sağ dal bloğu, 1 hastada 1. Derece AV blok, 3 hastada sinüs taşikardisi saptandı. Hasta ve kontrol grubunda p dalga patolojisi görülmedi.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların elektrokardiyografik ölçümleri

	Hasta (n=82)	Kontrol (n=38)	P
	Ort±Ss	Ort±Ss	
PR zamanı	131,71±18,24	127,63±13,24	0,220
QRS zamanı	81,83±10,08	80,00±06,97	0,314
QT zamanı	336,83±23,35	313,42±21,34	0,000
QTc zamanı	394,76±20,38	377,90±12,12	0,000
Kalphiızı	86,211±12,226	87,649±12,403	0,552

Hasta grubundaki çocuklarda, kontrol grubundaki çocuklara göre QT ve QTc zamanı anlamlı uzun olarak saptandı (her iki değer için de $p<0.001$). Gruplar arasında kalp hızı, PR ve QRS zamanı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.552$, 0.220 , 0.314)

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların, gruplara göre elektrokardiyografik ölçümleri

	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
PR zamanı	127,63±13,24	127,83±13,13	129,71±10,71	138,33±27,77	0,073
QRS zamanı	80,00±06,97	79,57±06,38	83,14±11,57	82,08±10,62	0,374
QT zamanı	313,42±21,34	328,26±21,25	334,57±21,19	348,33±24,61	0,000
QTc zamanı	377,90±12,12	382,17±21,31	394,29±12,20	407,50±21,92	0,000
Kalp Hızı	87,649±12,403	85,565±9,763	88,743±14,852	83,139±9,441	0,333

Tüm değerler, grup içi ortalama değerleri göstermektedir.

Hasta grubunun elektrokardiyografik incelemesinde, kalp hızı grup 1’de ($85,565\pm9,763$), grup 2’de ($88,743\pm14,852$), grup 3’te ($83,139\pm9,441$), kontrol grubunda ($87,649\pm12,403$) olarak saptandı. Kalp hızları açısından gruplar arası fark saptanmadı ($p=0.333$).

Grup 1’de QTc değeri ($382,17\pm21,31$) ms; Grup 2’de ($394,29\pm12,20$) ms; Grup 3’te ($407,50\pm21,92$) ms; kontrol grubunda ise ($377,90\pm12,12$) ms saptandı. Kümülatif antrasiklin dozuna göre değerlendirilen hastalardan grup 3 ve grup 2’deki hastaların QTc değerleri kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı yüksek saptandı

($p<0.001$). Grup 3'teki hastaların QTc değeri, hem grup 1 hem de grup 2'deki hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

PR zamanı ve kalp hızı açısından kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.073$ ve 0.333).

4.4. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ekokardiyografik ölçümleri

	Hasta (n=82)	Kontrol (n=38)	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Vucut Alanı	1,353±0,406	1,235±0,396	0,140
İnterventriküler Septum kalınlığı	0,759±0,190	0,715±0,155	0,214
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	4,074±0,636	4,044±0,577	0,807
Sol ventrikül sistol sonu çapı	2,575±0,482	2,425±0,430	0,104
Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı	0,734±0,198	0,722±0,146	0,728
Sol atriyum çapı	2,751±0,477	2,790±0,344	0,655
Aort çapı	2,445±0,418	2,408±0,393	0,650
Erken diyastolik dalga	1,029±0,689	1,072±0,139	0,700
Geç diyastolik dalga	0,599±0,126	0,598±0,131	0,985
Erken/geç diyastolik dalga oranı	1,787±1,410	1,864±0,421	0,744
DT	129,159±30,173	123,316±35,801	0,355
IVRT	61,902±14,497	57,053±8,389	0,058
Doku Doppler erken diyastolik dalga	16,008±2,438	18,704±2,384	0,000
Doku Doppler geç diyastolik dalga	7,217±1,573	7,205±1,368	0,968
Doku Dopplerde erken/geç diyastolik dalga oranı	2,299±0,525	2,680±0,573	0,000
Sistolik dalga	9,366±1,844	9,985±1,536	0,075
İzovolümetrik kontraksiyon zamanı	64,106±8,551	57,333±6,279	0,000
İzovolümetrik relaksasyonu zamanı	63,423±7,765	54,325±5,255	0,000
Et Ortalama	264,102±21,664	272,719±21,272	0,044
Myokardiyal Performans İndeksi	0,489±0,068	0,412±0,038	0,000
Kısalma Fraksiyonu	36,610±4,711	39,632±4,334	0,001
Ejeksiyon Fraksiyonu	65,585±5,776	71,079±4,652	0,000

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik incelemesinde, hasta grubunda doku Dopplerde erken diyastolik dalga (E'), Doku Dopplerde erken/geç diyastolik dalga oranı (E'/A'), ejeksiyon zamanı (ET), kısalma fraksiyonu (KF) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri anlamlı düşük saptandı.

Hasta grubunda izovolümik kontraksiyon zamanı (IVC), izovolümik relaksasyon zamanı (IVR) ve myokardiyal performans indeksi (MPI), kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. İlgili p değerleri tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların, gruplara göre ekokardiyografik ölçümleri.

	Kontrol	1-199 Arası	200-349 Arası	350 Ve üzeri
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss
İnterventriküler Septum kalınlığı	0,715±0,155	0,670±0,172	0,793±0,187	0,794±0,189
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	4,044±0,577	3,847±0,591	4,077±0,739	4,286±0,431
Sol ventrikül sistol sonu çapı	2,425±0,430	2,359±0,342	2,550±0,581	2,819±0,315
Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı	0,722±0,146	0,686±0,162	0,745±0,175	0,765±0,254
Sol atriyum çapı	2,790±0,344	2,554±0,450	2,799±0,448	2,870±0,502
Aort çapı	2,408±0,393	2,221±0,426	2,510±0,425	2,565±0,320
Erken diyastolik dalga	1,072±0,139	1,016±0,176	1,132±1,032	0,891±0,173
Geç diyastolik dalga	0,598±0,131	0,610±0,145	0,617±0,120	0,563±0,113
Erken/geç diyastolik dalga oranı	1,864±0,421	1,722±0,362	1,946±2,129	1,618±0,320
DT	124,316±35,801	127,870±31,404	128,314±26,064	131,625±35,348
IVRT	57,053±8,389	65,391±22,260	62,029±8,262	58,375±11,835
Doku Doppler erken diyastolik dalga	18,704±2,384	16,802±2,286	15,804±2,348	15,546±2,621
Doku Doppler geç diyastolik dalga	7,205±1,368	7,117±1,041	7,164±1,557	7,390±2,012
Doku Dopplerde erken/geç diyastolik dalga oranı	2,680±0,573	2,401±0,420	2,289±0,539	2,217±0,596
Sistolik dalga	9,985±1,536	8,798±1,577	9,822±1,906	9,246±1,889
İzovolümetrik kontraksiyon zamanı	57,333±6,279	63,884±8,232	62,057±7,514	67,306±9,598
İzovolümetrik relaksasyonu zamanı	54,325±5,255	63,290±7,576	62,381±8,532	65,069±6,732
Et Ortalama	272,719±21,272	264,116±22,271	261,771±22,651	267,486±19,995
Myokardiyal Performans İndeksi	0,412±0,038	0,486±0,065	0,479±0,073	0,507±0,061
Kısalma Fraksiyonu	39,632±4,334	38,000±4,200	37,686±4,042	33,708±4,965
Kısalma fraksiyonu değişimi		0,130±4,049	0,029±4,768	-3,333±4,733
Ejeksiyon Fraksiyonu	71,079±4,652	68,174±4,821	66,800±4,013	61,333±6,605
Ejeksiyon fraksiyonu değişimi		-0,739±4,760	-2,429±4,104	-7,667±5,411

Tüm değerler, grup içi ortalama değerleri göstermektedir.

Hastaların ve kontrol grubunun ekokardiyografik incelemede tüm sistolik ve diyastolik parametrelerinin ölçümü yapıldı. Yine doku doppler ekokardiyografik

incelemeye göre myokardiyal performans indeksleri hesaplandı. Bulgular tablo 11’de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından değerlendirildiğinde; Grup 2 ve grup 3’teki hastaların tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Hasta grubunun tedavi öncesi ve kontrol grubunun ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.067$). Grup 3’teki hastaların antrasiklin tedavisi sonrası EF değeri, grup 1 ve grup 2’tekilerden anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$).

Altı hastanın antrasiklin tedavisi sonrası EF değerleri <55 saptandı (Değerler sırasıyla, 50, 51, 51, 51, 52, 54). 6 hastanın da tedavi öncesi EF değerleri normal sınırlardaydı (Değerler sırasıyla, 60, 66, 64, 68, 66, 65). 1 hastada eş zamanlı orta derecede TY ve MY saptandı (#6 numaralı hasta). 1 hastada EF, KF ve MPI değerleri normal aralıktayken hafif AY saptandı. 19 hastada, başlangıca göre EF değerinde %10’un üzerinde düşme saptandı. EF’nin %50’in altında olması ve/veya %10’un üzerinde düşmesi, kardiyotoksisite gelişimi olarak kabul edildi (CTCAE v4.03).

Hasta ve kontrol grupları kısalma fraksiyonu (KF) açısından değerlendirildiğinde, grup 3’teki hastaların kısalma fraksiyonunun; grup 1, grup 2 ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Grup1 ve grup 2’deki hastaların KF değerleri kontrol grubundaki hastaların değerlerine göre düşük olmakla beraber, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). 6 hastanın KF değeri normal sınır olan 29’un altındaydı.

Hasta ve kontrol grupları, sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd) açısından değerlendirildiğinde, yüksek doz antrasiklin alan gruptaki hastaların sol ventrikül sistol sonu çapı’nın, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.002$).

Hasta ve kontrol grupları interventriküler septum kalınlığı (IVSD) açısından değerlendirildiğinde; grup 2 ve grup 3’teki hastaların septum kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.024<0.05$).

Hasta ve kontrol grupları doku dopplerde erken diyastolik dalga (E’) açısından

değerlendirildiğinde, grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların erken diyastolik dalga değerlerinin; kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol grupları doku dopplerdeki erken diyastolik dalganın, geç diyastolik dalgaya oranı (E'/A') açısından değerlendirildiğinde, Grup 2 ve Grup 3'teki hastaların oranının, kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptandı. ($p=0.004$, 008) Grup 1'deki hastaların oranı da kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber, bu düşüklük anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grupları doku dopplerdeki sistolik dalga (S wave) açısından değerlendirildiğinde; her üç grupta da sistolik dalga süresi, kontrol grubuna göre kısa olmakla beraber, 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grupları izovolümik kontraksiyon (IVC) değerleri açısından değerlendirildiğinde, grup 1 ve grup 3'teki hastaların izovolümik kontraksiyonun değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Grup 2'deki hastaların IVC değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber, aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grupları izovolümik relaksasyon (IVR) değerleri açısından değerlendirildiğinde, grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların izovolümik relaksasyon değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. ($p<0.05$)

Hasta ve kontrol grupları doku doppler ekokardiyografik incelemeye göre hesaplanan myokardiyal performans indeksi (MPI) açısından değerlendirildiğinde; grup 1, grup 2 ve grup 3'teki hastaların myokardiyal performans indeksleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$).

Hasta grupları kendi aralarında, ejeksiyon fraksiyonundaki değişmeye göre değerlendirildiğinde, grup 3'teki hastaların ejeksiyon fraksiyonundaki azalma, grup 2 ve grup 1'e kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

4.4. Çalışma Grubunda Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının; NT-proBNP, troponin I ve galektin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	Ort±Ss (ng/ml)	Ort±Ss (ng/ml)	Ort±Ss (ng/ml)	Ort±Ss(ng/ml)
NT-proBNP	0,440±0,160	1,315±0,955	1,337±0,900	2,093±1,473
Troponin I	0,090±0,073	0,355±0,399	0,426±0,370	0,727±0,527
Galektin-3	21,143±8,359	19,788±6,337	20,125±8,354	20,436±8,640

Tüm değerler, grup içi ortalama değerleri göstermektedir.

Hasta ve kontrol grupları NT-proBNP açısından değerlendirildiğinde, Grup 1, grup 2 ve grup 3 deki hastaların NT-proBNP değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Ayrıca grup 3'teki hastaların NT-proBNP değerinin, diğer 2 hasta grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.

Hasta ve kontrol grubundaki hastaların arasında galektin-3 seviyesi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.920$).

Hasta ve kontrol grupları troponin I açısından değerlendirildiğinde, grup 1, grup 2 ve grup 3 deki hastaların troponin I değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). NT-proBNP ile benzer şekilde, grup 3 deki hastaların troponin I değerinin, diğer 2 hasta grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

4.5. Mediastinal Radyoterapi Uygulamasının Elektrokardiyografik, Ekokardiyografik ve Laboratuvar Bulgularla Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 13. Mediastinal radyoterapinin kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi

Yöntem	Mediastinal RT almayan hastalar (n=67)	Mediastinal RT alan hastalar (n=15)	P
EKG			
Kalp hızı	86,443±12,294	85,178±12,281	0,720
PR	13,000±1,859	13,933±1,486	0,073
QTc	395,67±19,17	390,67±25,49	0,393
EKO			
EF	65,508±5,932	65,933±5,189	0,798
KF	36,388±4,648	37,600±5,026	0,371
MPI	0,487±0,066	0,497±0,077	0,602
E/A	1,823±1,550	1,628±0,383	0,632
E'/A'	2,301±0,498	2,290±0,652	0,938
IVC	62,950±8,422	69,267±7,330	0,009
IVR	62,791±7,907	66,244±6,605	0,120
Lab. Bulguları			
NT-proBNP	1,541±1,219	1,602±0,812	0,853
Troponin I	0,501±0,460	0,462±0,417	0,760
Galektin-3	20,377±8,032	18,982±7,052	0,537

Tüm değerler, grup içi ortalama değerleri göstermektedir.

Radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında; EKG’de kalp hızı, PR ve QTc süresi; EKO’da ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, myokardiyal performans indeksi, E/A ve E'/A' oranı; biyokimyasal belirteçlerden NT-proBNP, troponin I ve galektin-3 açısından anlamlı fark saptanmadı.

Radyoterapi alan hastalarda, radyoterapi almayanlara göre IVC değeri anlamlı yüksek (p=0.009) saptandı.

4.6 Tedavi Üzerinden Geçen Zamanın Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 14. Grup 1’de tedavi üzerinden geçen zamanın kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi

	KT tedaviden bitimi üzerinden geçen zaman (ay)		
	n	r	p
NT pro-BNP	23	0,047	0,831
Troponin I	23	0,235	0,281
Galektin-3	23	-0,204	0,351
PR zamanı	23	0,553	0,006
QTc zamanı	23	-0,367	0,085
Erken/geç diyastolik dalga oranı	23	-0,126	0,565
Doku Dopplerde Erken/geç diyastolik dalga oranı	23	0,388	0,068
İzovolümik Kontraksiyon Zamanı	23	0,193	0,377
İzovolümik Relaksasyon Zamanı	23	0,056	0,798
Myokardiyal Performans İndeksi	23	-0,070	0,750
Ortalama Kalp Hızı	23	-0,093	0,672
Kısalma Fraksiyonu	23	-0,223	0,305
Ejeksiyon Fraksiyonu	23	-0,239	0,271

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesinde, grup 1’de NT pro-BNP, troponin I, galektin-3 ile geçen zaman arasında korelasyon saptanmadı (p değerleri sırasıyla, 0.831, 0.281, 0.351).

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin elektrokardiyografik değerlendirmesinde, grup 1’de PR zamanı ile geçen zaman arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.006).

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin ekokardiyografik değerlendirilmesinde, grup 1’de EF, KF, MPI, E/A, E’/A’, IVC ve IVR değerleriyle geçen zaman arasında korelasyon saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.271, 0.305, 0.750, 0.565, 0.068, 0.377, 0.798).

Tablo 15. Grup 2’de tedavi üzerinden geçen zamanın kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi

	KT tedaviden bitimi üzerinden geçen zaman (ay)		
	n	R	p
NT pro-BNP	35	-0,125	0,476
Troponin I	35	0,014	0,937
Galektin-3	35	-0,128	0,462
PR zamanı	35	0,284	0,098
QTc zamanı	35	-0,182	0,295
Erken/geç diyastolik dalga oranı	35	-0,077	0,662
Doku Dopplerde Erken/geç diyastolik dalga oranı	35	-0,146	0,404
İzovolümik Kontraksiyon Zamanı	35	0,016	0,929
İzovolümik Relaksasyon Zamanı	35	-0,254	0,140
Myokardiyal Performans İndeksi	35	-0,260	0,132
Ortalama Kalp Hızı	35	-0,232	0,180
Kısalma Fraksiyonu	35	0,006	0,975
Ejeksiyon Fraksiyonu	35	-0,064	0,713

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin laboratuvar bulgularıyla değerlendirilmesinde, grup 2’de NT pro-BNP, troponin I, galektin-3 ile geçen zaman arasında korelasyon saptanmadı (p değerleri sırasıyla, 0.476, 0.937, 0.462).

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin elektrokardiyografik değerlendirmesinde, grup 2’de kalp hızı, PR zamanı ve QTc zamanı değerleriyle geçen zaman arasında korelasyon saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.180, 0.098, 0.295).

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin ekokardiyografik değerlendirilmesinde, grup 2’de EF, KF, MPI, E/A, E’/A’, IVC ve IVR değerleriyle geçen zaman arasında korelasyon saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.713, 0.975, 0.132, 0.662, 0.404, 0.929, 0.140).

Tablo 16. Grup 3’de tedavi üzerinden geçen zamanın kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi

	KT tedaviden bitimi üzerinden geçen zaman (ay)		
	n	r	p
NT pro-BNP	24	-0,113	0,598
Troponin I	24	-0,286	0,175
Galektin-3	24	0,072	0,738
Pr zamanı	24	0,205	0,338
QTc zamanı	24	0,115	0,593
Erken/geç diyastolik dalga oranı	24	0,240	0,259
Doku Dopplerde Erken/geç diyastolik dalga oranı	24	0,126	0,559
İzovolümik Kontraksiyon Zamanı	24	-0,020	0,925
İzovolümik Relaksasyon Zamanı	24	0,061	0,777
Myokardiyal Performans İndeksi	24	-0,055	0,800
Ortalama Kalp Hızı	24	-0,246	0,247
Kısalma Fraksiyonu	24	0,156	0,466
Ejeksiyon Fraksiyonu	24	0,247	0,245

Tedavi üzerinden geçen zamanın, kardiyak fonksiyonlara etkisinin elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerle değerlendirmesinde, grup 3’te tablodaki değerlerle geçen zaman arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$ tüm değerlerde).

4.7 Myokardiyal Performans İndeksinin Diğer Bulgularla Korelasyonu

Tablo 17. Hasta grubunda MPI ile biyokimyasal belirteçler arasındaki korelasyonun incelenmesi

Biyokimyasal Belirteç	MPI		
	n	r	p
NT-proBNP	82	0,012	0,918
Troponin I	82	0,061	0,584
Galektin-3	82	0,118	0,293

Hasta grubunda, myokardiyal performans indeksi (MPI) ile NT pro-BNP, troponin I ve Galektin-3 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.918, 0.584, 0.293).

Tablo 18. MPI değeri <0.5 ve >0.5 olan hastaların elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Yöntem	MPI<0.5 (n=53)	MPI>0.5 (n=28)	p
EKG			
✓ Kalp hızı	85,560±12,731	87,402±11,364	0,517
✓ PR	12,943±1,350	13,586±2,442	0,198
✓ QTc	388,68±18,19	405,86±19,73	0,000
EKO			
✓ EF	66,906±4,465	63,172±7,082	0,014
✓ KF	37,755±4,160	34,517±5,004	0,002
✓ E/A	1,865±1,735	1,644±0,355	0,501
✓ E'/A'	2,302±0,535	2,294±0,516	0,950
✓ IVC	60,849±6,430	70,057±8,832	0,001
✓ IVR	60,736±6,648	68,333±7,328	0,002
✓ S Wave	9,884±1,788	8,420±1,569	0,000
Lab. Bulguları			
✓ NT-proBNP	1,548±1,154	1,559±1,167	0,967
✓ TroponinI	0,462±0,397	0,553±0,538	0,431
✓ Galektin-3	19,240±7,670	21,733±8,024	0,170

Tüm değerler, grup içi ortalama değerleri göstermektedir.

Hasta grubunda, MPI >0.5 olan hastalarda, elektrokardiyografik incelemede, QTc aralığının anlamlı uzun olduğu saptandı (p<0.001).

Hasta grubunda, MPI>0.5 olan hastalarda, ekokardiyografik incelemede, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), sistolik dalga (S wave) değerlerinin anlamlı düşük; izovolümik kontraksiyon (IVC), izovolümik relaksasyon (IVR) değerleri anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla, 0.014, 0.002, 0.000, 0.001, 0.002).

Hasta grubunda, MPI>0.5 ve MPI<0.5 olan hastalar arasında, biyokimyasal

belirteçler (NT pro-BNP, troponin I ve galektin-3) açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.967, 0.431, 0.170$).

4.8. Cinsiyet ile Kardiyotoksisite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tablo 19. Kardiyotoksisite ile cinsiyet arasındaki ilişki

		Kardiyotoksisite Yok		Kardiyotoksisite Var		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	E	22	%44,9	16	%48,5	0,462
	K	27	%55,1	17	%51,5	

Cinsiyet ile kardiyotoksisite arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($p=0,462>0.05$).

Tablo 20. Yüksek doz antrasiklin alan grupta, erkek ve kadınlar arasında farkların değerlendirilmesi

	Kadın (n=15)		Erkek (n=9)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
NT-proBNP	1,860	1,125	2,480	1,937	0,400
Troponin I	0,688	0,522	0,790	0,559	0,656
Galektin-3	19,826	8,566	21,454	9,183	0,665
PR zamanı	139,33	32,40	136,67	19,36	0,826
QRS zamanı	76,67	08,17	91,11	07,82	0,000
QTc zamanı	406,00	20,28	410,00	25,50	0,675
İnterventriküler septum kalınlığı	0,763	0,200	0,846	0,168	0,313
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	4,215	0,344	4,404	0,548	0,308
Sol ventrikül sistol sonu çapı	2,775	0,297	2,891	0,348	0,395
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı	0,719	0,196	0,841	0,328	0,265
Erken diyastolik dalga	0,927	0,199	0,832	0,103	0,202
Geç diyastolik dalga	0,592	0,117	0,514	0,093	0,106
Erken/geç diyastolik dalga oranı	1,589	0,298	1,666	0,366	0,576
Ekodt	125,800	29,062	141,333	44,096	0,308
Ekoivrt	58,267	13,609	58,556	8,862	0,955
DT	15,424	2,526	15,750	2,917	0,775
IVRT	7,065	2,107	7,932	1,827	0,317
Doku Dopplerde erken diyastolik dalga	2,323	0,661	2,040	0,446	0,269
Sistolik dalga	8,855	1,956	9,897	1,674	0,197
İzovolümik kontraksiyon zamanı	70,222	10,458	62,444	5,560	0,052
İzovolümik relaksasyon zamanı	65,111	6,634	65,000	7,299	0,970
Ejeksiyon zamanı	268,400	20,824	265,963	19,656	0,780
Myokardiyal Performans İndeksi	0,511	0,064	0,501	0,057	0,684
Kısalma Fraksiyonu	33,867	5,235	33,444	4,773	0,845
Ejeksiyon Fraksiyonu	61,600	6,663	60,889	6,882	0,805
Kümülatif Antrasiklin Dozu	392,000	65,104	425,000	147,161	0,455

Yüksek doz antrasiklin alan grupta, kadınlar ve erkekler arasında; elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları açısından QRS zamanı hariç anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.9. Kardiyotoksisite Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi

Tablo 21. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruptaki hastaların, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerle değerlendirilmesi

	Kardiyotoksisite Yok (n=49)		Kardiyotoksisite Var (n=33)		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş	13,041	5,228	12,091	4,633	0,401
NT-proBNP	1,486	1,159	1,650	1,151	0,530
Troponin I	0,415	0,377	0,612	0,526	0,069
Galektin-3	18,845	7,585	22,018	7,941	0,072
PR zamanı	129,80	12,66	134,55	24,25	0,250
QRS zamanı	82,65	09,74	80,61	10,59	0,370
QTc zamanı	388,16	18,33	404,55	19,54	0,000
İnterventriküler septum kalınlığı	0,788	0,178	0,715	0,201	0,088
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	4,142	0,644	3,972	0,620	0,237
Sol ventrikül sistol sonu çapı	2,552	0,467	2,610	0,510	0,592
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı	0,760	0,208	0,695	0,179	0,145
Erken diyastolik dalga	1,099	0,880	0,924	0,143	0,262
Geç diyastolik dalga	0,600	0,134	0,598	0,115	0,938
Erken/geç diyastolik dalga oranı	1,920	1,799	1,590	0,333	0,301
DT	136,143	30,127	118,788	27,520	0,010
IVRT	61,837	10,566	62,000	19,092	0,960
Doku Dopplerde erken diyastolik dalga	16,394	2,056	15,436	2,853	0,081
Doku Dopplerde geç diyastolik dalga	7,373	1,624	6,985	1,488	0,276
Doku Dopplerde Erken/geç diyastolik dalga oranı	2,316	0,539	2,275	0,511	0,733
Sistolik dalga	9,787	1,811	8,742	1,736	0,011
İzovolümik kontraksiyon zamanı	61,714	6,972	67,657	9,510	0,003
İzovolümik relaksasyon zamanı	61,000	6,696	67,020	7,938	0,000
Ejeksiyon zamanı	271,823	17,308	252,636	22,623	0,000
Myokardiyal Performans İndeksi	0,452	0,035	0,544	0,068	0,000
Kısalma Fraksiyonu	38,265	3,528	34,152	5,203	0,000
Tedavi öncesi kısalma fraksiyonu	37,265	3,516	37,939	3,445	0,393
Kısalma fraksiyonu değişimi	1,000	3,247	-3,788	5,266	0,000
Ejeksiyon Fraksiyonu	67,694	3,589	62,455	6,942	0,000
Tedavi öncesi ejeksiyon fraksiyonu	68,633	3,100	69,727	3,660	0,149
Ejeksiyon fraksiyonu değişimi	-0,939	3,520	-7,273	5,564	0,000

Yaş ile kardiyotoksisite arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,401$).

Antrasiklin tedavisi sonrası, kardiyotoksisite gelişen hastalarda EKG’de QTc zamanı, EKO’da izovolümik kontraksiyon zamanı (IVC), izovolümik relaksasyon zamanı (IVR), myokardiyal performans indeksi (MPI) anlamlı derecede yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla, <0.001 , 0.003 , <0.001 , <0.001).

Antrasiklin tedavisi sonrası kardiyotoksisite gelişen hastalarda, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), deselerasyon zamanı(DT), ejeksiyon zamanı (ET), sistolik dalga (S wave) anlamlı derecede düşük saptandı (p değerleri <0.001 , <0.001 , 0.010 , <0.001 , 0.011).

Kardiyotoksisite gelişen grupta, NT-proBNP, troponin I ve galektin-3 değerleri; kardiyotoksisite gelişmeyen gruba göre yüksekti, ancak bu yükseklik anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla, 0.530 , 0.069 , 0.072).

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde, antrasiklinlerin tedaviye girdiği 1960’lı yıllardan itibaren sağkalım dramatik bir şekilde artmıştır. Özellikle çocukluk çağı lösemi ve lenfomaların tedavi protokollerinin hemen tamamında antrasiklin türü kemoterapötik ilaçlar yer almaktadır. Çocuklarda hastalıksız sağ kalım ve yaşam süreleri göz önüne alındığında mevcut kemoterapötiklerin ve onkolojik diğer tedavilerin sebep olduğu kronik dönem yan etkiler önem kazanmaktadır. Mortalite ve morbidite üzerine etkisi göz önünde bulundurulacak olunursa, kardiyotoksisite kanser ilaçlarının en önemli yan etkilerinden biridir. Antrasiklinler, bilinen kanser ilaçları arasında, kardiyotoksisiteye en sık yol açan ilaçlardandır. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite genellikle ilerleyici ve hayatı tehdit edicidir. Serbest oksijen radikalleri ve tip 1 kardiyomyosit hasarı başta olmak üzere pek çok mekanizma bu hasarda rol oynar. Khan aa ve ark. (136) antrasiklinlerle tedavi edilmiş 1204 hastadan oluşan bir çalışmada, herhangi bir nedene bağlı mortalitenin, kardiyotoksisite gelişen grupta anlamlı bir şekilde daha fazla olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada 5 yıllık süreçte kardiyotoksisite gelişme riskinin %10.2 olduğu gösterilmiştir. Moussa ve ark. (137) çocukluk çağında Ewing

sarkom tanısıyla takip edilen ve antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda, 4 yıllık süreçte kardiyotoksisite oranının %26 olduğunu göstermiştir. Zeynep B ve ark (a190) lösemi dışı antrasiklin alan hastalarda yapmış oldukları çalışmada kardiyotoksisite insidansını %35.1 saptamıştır. Grenier ve ark'nın (64), yapmış oldukları çalışmada, on yıldan kısa süreli izlemlerde kardiyak disfonksiyon %18 oranında görülmekteyken, 10 yıldan sonraki incelemelerde bu oranın %38'e çıktığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi $43,82 \pm 35,20$ (min=8, max=192) aydı. Çalışmamızda hastalar hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonlar açısından ayrı ayrı değerlendirildi Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin, hasta grubunda toplam 33 hastada (%40,24) olduğu görüldü. Kardiyotoksisite insidansının bu derece yüksek olması; grubumuzdaki hastaların takip sürelerinin uzun olması (max 16 yıl), 810 mg/m^2 'ye varan antrasiklin dozu almış olmaları ve çalışmamızda kardiyotoksisiteyi saptamak için yalnızca konvansiyonel ekokardiyografi değil, doku Doppler ekokardiyografi tekniğinin de kullanılmış olmasına bağlıdır.

Kronik antrasiklin kardiyotoksisitesi net bir şekilde hastanın yaşamı boyunca almış olduğu toplam kümülatif doz ile doğru orantılıdır. Von Hoff ve ark.'nın (33) yapmış olduğu, 4018 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, kardiyotoksisite riskinin 550 mg/m^2 üzerindeki dozlarda keskin bir şekilde arttığı vurgulanmıştır. Bini I ve ark. (139) 82 hastanın yer aldığı bir çalışmada, 300 mg/m^2 'nin üzerindeki kümülatif dozların kardiyotoksisite açısından anlamlı risk oluşturduğunu saptamıştır. Krischer ve ark. (6) 6493 antrasiklin tedavisi almış, çocuk hasta grubunda yaptıkları bir meta analizde, 500 mg/m^2 üzerinde antrasiklin tedavisi alan hastalarda beş kat daha fazla erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite görüldüğünü saptamıştır. Conyers ve ark. (140) 481 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, ağır kardiyak disfonksiyon insidansının, 250 mg/m^2 'nin altındaki kümülatif dozlarda %5.1, 250 mg/m^2 'nin üzerindeki dozlarda %25 olduğunu saptamıştır. Biz de çalışmamızda grupları, 200 ve 350 mg/m^2 değerleri sınırlar olmak üzere 3 gruba ayırdık. Diğer çalışmalarla benzer şekilde kümülatif antrasiklin dozunun 350 mg/m^2 'nin üzerine çıktığı grupta kardiyotoksisite riskinin 2 kat arttığını saptadık. 2 hastamızın almış olduğu kümülatif antrasiklin dozu 500 mg/m^2 'nin üzerindeydi. Her iki hastada da kardiyotoksisite geliştiğini saptadık.

Hastaların değerlendirilmesine, her hastalıkta olduğu gibi öykü ve fizik muayene ile başlamak gerekmektedir. Akut kardiyotoksisitede, hipotansiyon, taşikardi, ritim bozuklukları ön plandadır. Kronik kardiyotoksisitede ise hastalar genellikle subklinikdir. Bu yüzden özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, kronik kardiyotoksisite subklinik süreçte tanımlanmaya çalışılmıştır. Bizim de çalışmamızda, hasta grubundaki çocukların öyküsünde 3 hastada aralıklı göğüs ağrısı ve 2 hastada çarpıntı şikâyeti mevcuttu. 3 hastada aritmi saptandı. Klinik olarak kalp yetmezliği bulgusu olan hastamız yoktu.

Kronik antrasiklin kardiyotoksisitenin değerlendirilebilmesi için öykü ve fizik muayeneye ek olarak, hastaların elektrokardiyografik ölçümlerinin de yapılması gerekmektedir. Akut kardiyotoksisitede nadiren de olsa hayatı tehdit edebilecek EKG değişiklikleri saptanabilir, ancak mevcut EKG değişiklikleri genellikle geçicidir. Kronik kardiyotoksisitede non-spesifik ST ve T değişikliği, PR mesafesi ve QTc intervalinde uzama saptanabilir. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede en sık görülen ritm bozukluğu sinüs taşikardisi olmakla beraber diğer ritm bozuklukları da görülebilir (141). Markman ve ark. (142) çocukluk çağında antrasiklin türevi kemoterapötik alan hastalarda yaptığı bir çalışmada, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, diğer hastalara göre QTc intervalinde anlamlı uzama saptamıştır. Aynı çalışmada QTc intervalinin 450 ms'den uzun olmasının, sol ventrikül disfonksiyonunun erken habercisi olduğu saptanmıştır. Kocabaş A. ve ark. (143) yaptığı 72 antrasiklin alan ve 31 kontrol hastadan oluşan erken başlangıçlı kronik antrasiklin kardiyotoksisitesinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada QTc intervalinin antrasiklin tedavisini takiben ilk bir yıl içinde anlamlı uzadığını saptamıştır. Schwartz ve ark (144), geç dönem kronik antrasiklin kardiyotoksisitesini araştırdıkları 52 hastadan oluşan bir çalışmada, QTc intervali ile kümülatif antrasiklin dozu üzerinde pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada QTc intervalinin geç kardiyak dekompanzasyon için prediktif bir parametre olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda Grup 2 (200-350 mg/m² kümülatif antrasiklin dozu) ve Grup 3 (>350 mg/m² kümülatif antrasiklin dozu) 'deki hastaların QTc intervali kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Yine Grup 3'deki hastaların QTc intervali aynı zamanda, grup 2 ve grup 1'deki hastaların QTc intervalinden uzun saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde QTc değeri, 450 ms'nin üzerinde değildi. Çalışmamızda en sık rastlanan

ritm bozukluğu sinüs taşikardisi oldu. 2 hastada inkomplet sağ dal bloğu, 1 hastada 1. Derece AV blok, 3 hastada sinüs taşikardisi saptandı.

Kardiyotoksisiteyi saptamada öykü, fizik muayene ve elektrokardiyografik değerlendirme gerekli olmakla beraber, her üçü de özellikle kardiyotoksisiteyi erken dönemde saptamada yetersiz kalmaktadır. Ekokardiyografi, kolayca uygulanabilir, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi sıklıkla kullanılan ekokardiyografik yöntemlerdir. Bu yöntemlerle; ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd), interventriküler septum kalınlığı (IVSD), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWd), aort çapı (Ao), sol atriyum çapı (La) ölçülebilir. LVEDd ve LVESd’de artış sol ventrikül dilatasyonunu, IVSD ve LVESd’de artış sol ventrikül hipertrofisini göstermektedir. İki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarının ilk defa değerlendirildiği ekokardiyografik yöntemler olmakla beraber, özellikle sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını saptamada yeterli olmayabilir. Pre-load, after load, kalp hızı gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) tek başına kardiyotoksisiteyi erken dönemde değerlendirmede yetersiz kalabilir. Kesitsel ekokardiyografik ölçümler (aralıklı ekokardiyografik ölçümler) kardiyotoksisite açısından değerlidir. EF ve KF’de düşme eğilimi, özellikle antrasikline bağlı kardiyotoksisitenin araştırılmasında takip edilmesi gereken önemli bir kavramdır. Antrasiklinlere bağlı kronik kardiyotoksisiteyi araştırdığımız tezimizde, “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03” tarafından belirlenmiş olan birçok çalışmada ortak kardiyotoksisite kriteri olarak kullanılan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %50’in altına düşmesi ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10’un üzerinde azalmayı, kardiyotoksisite olarak tanımladık.

Pulsed dalga Doppler ve pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi teknikleri ile konvansiyonel ekokardiyografide yaşanan zorlukların aşılması hedeflenmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi, 1989 yılında tarif edilmiş, ventriküllerin global ve/veya segmental, sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde

kullanılan bir tekniktir. Erken diyastolik dalga (E'), geç diyastolik dalga (A'), izovolümik relaksasyon (IVR), izovolümik kontraksiyon (IVC), sistolik dalga (S wave) ve myokardiyal performans indeksi (MPI), doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülebilen değerleri ifade eder. Bu parametreler içinde özellikle myokardiyal performans indeksinin (MPI), sol ventrikül disfonksiyonunu erken dönemde saptayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yine myokardiyal performans indeksi; sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonunun tayininde kullanılabilir. Myokardiyal performans indeksinin 0.5'in üzerinde olması bir çok yayında patolojik olarak kabul edilmektedir (90, 145).

Yılmaz Y ve ark.'nın (146) ortalama 199.83 ± 63.29 mg/m² kümülatif antrasiklin tedavisi alan 30 hasta çocuk üzerinde, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteyi değerlendirmeye yönelik yaptığı çalışmada, EF, KF, MPI, E/A ve E'/A' değerleri sırasıyla, (66.21 ± 4.54), (36.09 ± 3.17), (0.41 ± 0.08), (1.53 ± 0.31), (1.54 ± 0.12) saptanmış ve 30 sağlıklı çocuğun değerleriyle kıyaslandığında; sistolik disfonksiyonun belirteçleri olan EF ve KF değerlerinde anlamlı düşme, hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonun göstergesi olan MPI değerinde de anlamlı uzama saptanmıştır. Aynı çalışmada diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/A ve E'/A' değerlerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Benjamin W. Eidem ve ark (145)'nin myokardiyal performans indeks (MPI)'nin antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin saptanmasındaki önemini vurguladıkları çalışmada, MPI 'daki uzama ile kümülatif antrasiklin dozu arasında anlamlı bir korelasyon olduğu, 300 mg/m² üzerindeki dozlarda ise bu uzamanın daha aşıkara hale geldiği gösterilmiştir. Rajapreyar P ve ark. (147) antrasiklin türü kemoterapötik almış çocuklarda yapmış olduğu bir çalışmada, E' ve E'/A' değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu göstermiştir. Ocal B ve ark. (148) myokardiyal performans indeksinin antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede yerini saptamak ve konvansiyonel ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırmak için 35'i hasta 67 çocuktan oluşan grupla yaptığı çalışmada; hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla myokardiyal performans indeksi (MPI)'nin ve izovolümik kontraksiyon zamanı (IVC)'nin anlamlı bir şekilde uzadığını, ejeksiyon zamanı (ET)'nin anlamlı bir şekilde kısaldığını saptamıştır. Aynı çalışmada myokardiyal performans indeksi (MPI) ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda, tüm bu çalışmalara benzer şekilde, yüksek doz antrasiklin alan grupta EF değeri, hem düşük doz antrasiklin alan gruba hem de kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. 6 hastanın EF değeri 55'in altındaydı. EF değeri 55'in altında olan 6 hastanın 5'i yüksek doz antrasiklin alan grupta yer almaktaydı. 19 hastanın EF değerinde, tedavi öncesi değerine göre %10'dan daha fazla düşüş saptandı. Yine yüksek doz antrasiklin alan grupta KF değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. 6 hastanın KF değeri 29'un altındaydı. Doku Doppler incelemede myokardiyal performans indeksi (MPI), izovolümik relaksasyon zamanı (IVR), ve izovolümik kontraksiyon zamanı (IVC) her üç hasta grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı uzun saptandı. 25 hastada MPI değeri 0.5'in üzerindeydi. Eş zamanlı olarak MPI'nin 0.5'in üstünde olduğu hastalarımızda, EKG'de QTc anlamlı uzun, ekokardiyografide EF ve KF anlamlı düşük, doku Doppler ekokardiyografide IVC ve IVR anlamlı uzun, ET anlamlı kısa saptandı. Diyastolik disfonksiyonun belirteçlerden birisi olan (E') her üç hasta grubumuzda da, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Bir hastada diyastolik disfonksiyon belirteci olan (E'/A') oranı 1'in altındaydı. Yine (E'/A') oranının grup 2 ve grup 3'de, kontrol grubuna anlamlı düşüklüğü saptandı. Sadece konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler kullanarak 19 hastamızda (%23.17) kardiyotoksisite geliştiğini tespit ettik. Bu sonuç, literatürdeki sonuçlarla benzerdi. Doku Doppler ekokardiyografik yöntemler de kullanıldığında, kardiyotoksisite insidansının %40'a ulaştığını saptadık. Kardiyotoksisite saptanan tüm hastalar, yakın takibe alındı. Tüm bu bulgular, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin saptanmasında ekokardiyografinin önemini bir kez daha göstermekte, ilaca bağlı kardiyotoksisiteyi saptamada myokardiyal performans indeksinin rutin kullanımda yer alması gerektiği sonucuna ulaştırmaktadır. Yaş ile kardiyotoksisite arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,401$). Çalışmamızda, antrasiklin tedavisi sonrası, kardiyotoksisite gelişen hastalarda EKG'de QTc zamanı, EKO'da izovolümik kontraksiyon zamanı (IVC), izovolümik relaksasyon zamanı (IVR), myokardiyal performans indeksi (MPI) anlamlı derecede yüksek, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), deselerasyon zamanı(DT), ejeksiyon zamanı (ET), sistolik dalga (S wave) anlamlı derecede düşük saptandı.

Kardiyotoksisite gelişimine yatkınlık yaratan risk faktörlerinden biri de radyoterapidir. Radyoterapinin neden olduğu hücresel hasarın ve koroner kan

akımında azalmanın bu riske yol açtığı düşünülmektedir. Radyoterapinin dozu ve uygulandığı bölge, kardiyotoksositeye etki eden faktörlerdir. Mediastinal radyoterapi uygulanması kardiyak açıdan major risk faktörüdür. Yine 30 Gy üzerindeki radyoterapi dozlarında kardiyotoksosite belirgin şekilde artmaktadır. Praga ve ark. (108) tarafından yapılan, 1273 hastayı kapsayan ve çok merkezli yürütülen bir çalışmada, mediastinal radyoterapi alan 12 hastada endomiyokardiyal biyopsi ile radyasyonun kardiyotoksosite için anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Amal zidan ve ark'nın (149) antrasiklin türü kemoterapötik almış 90 hastayla yaptığı bir çalışmada, medistinal radyoterapi uygulanmış hastalarda E', A' ve S wave değerlerini anlamış düşük saptamış, mediastinal radyoterapinin kardiyotoksosite gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda mediastinal radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında; EKG'de PR ve QTc süresi; EKO'da ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF) , myokardiyal performans indeksi (MPI), E/A ve E'/A' oranı; biyokimyasal belirteçlerden NT-proBNP, troponin I ve Galektin-3 açısından anlamlı fark saptanmadı. Anlamlı farkın oluşmamasında, hastalarımıza uygulanan radyoterapinin dozunun (21,1±1,04) düşük olması, kalp koruyucu radyoterapi tekniklerinin geliştirilmiş olması ve radyoterapi alan hasta sayısının az olması (15) ile açıklanabilir.

Kardiyotoksosite gelişiminde kız cinsiyetin kardiyotoksositeye daha yatkın olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Lipshultz ve ark. (105), 1995 yılında 120 çocuk ve yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmalarında, kız cinsiyetin kardiyotoksositeye daha yatkın olduğu ifade edilmektedir (58). Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ile kardiyotoksosite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Brain natriüretik peptid ve kardiyak troponinler antrasiklinlere bağlı kardiyotoksitede en sık çalışılan biyokimyasal parametrelerdir. Brain natriüretik peptid esas olarak ventriküler duvar stressindeki artışa bağlı olarak salınır. Birçok çalışmada nedeni ne olursa olsun kalp yetersizliğinin tanı ve takibinde gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Ioannis Germanakis ve ark (150) yaptığı bir çalışmada, serum BNP düzeylerinin, hem akut hem de kronik dönem kardiyotoksitenin gösterilmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Amal zidan ve ark. (149) Hodgkin lenfoma ve Akut lösemi tanısıyla takip edilmiş ve tedavisi üzerinden en az 1 yıl geçmiş 90 hastayla yaptığı bir çalışmada, NTpro-BNP değeriyle kümülatif doz ve tedavi üzerinden geçen

zaman arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, NT pro-BNP değerlerinin; geç başlangıçlı antrasiklin kardiyotoksitesinin, subklinik dönemde saptanmasında yararlı olduğu, kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastaların tanı ve tedavisinin takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Beata ve ark. (151) 33'ü antrasiklin tedavisi almış ve son antrasiklin dozu üzerinden en a 5 yıl geçen 113 çocuğun katıldığı bir çalışmada; NT-proBNP değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu ve bu değerın toplam kümülatif antrasiklin dozu ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Nousiainen ve Ark'nın (152), kümülatif 400-500 mg/m² antrasiklin tedavisi verilmiş, 28 Hodgkin lenfoma tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada, subklinik sol ventrikül disfonksiyon varlığında natriüretik peptid düzeylerinin, özellikle diyastolik fonksiyonlardaki bozulma durumlarında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Feola ve ark'nın (153) 53 antrasiklin tedavisi almış hastanın ay ve yıllara göre izlemını yaptığı çalışmada, sol ventrikül sistolik ejeksiyon fraksiyonunun bazale göre %10 ve daha üzerinde düştüğü grupta serum NT pro-BNP değerlerinin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NT pro-BNP değerleri, toplam kümülatif dozuna göre ayırdığımız her üç grupta da, kontrol grubuna göre net bir şekilde yüksek saptandı (p<0.001). Yine yüksek doz antrasiklin tedavisi alan 3. Grupta (>350mg/m² toplam kümülatif doz) NT pro-BNP değerleri, daha düşük doz antrasiklin tedavisi alan diğer 2 gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Yaptığımız çalışmada NT pro-BNP değerleri ile tedavi üzerinden geçen zaman ya da cinsiyet arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05). Tezimizde diğer yayınlarla benzer şekilde, NT-proBNP değerlerindeki yükseliş kardiyotoksosite ile ilişkili bulundu.

Troponinler, düz kasların, kalp kasının ve iskelet kaslarının kontraktıl unitelerinde bulunan proteinlerdir. Kardiyak troponin I (TnI) ve troponin T (TnT) uzun yıllardır özellikle kardiyak hasarın akut dönemde tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir (154). Myokardiyal hasarı göstermekte yüksek derecede spesifik ve sensitif olmaları nedeniyle, kardiyak troponinler antrasikline bağı kardiyotoksitenin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Fausto pizzino ve ark (155) yayınladıkları kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda kardiyotoksosite tanısı için akış şemasında, antrasiklin tedavisi öncesi, kemoterapi esnasında her 3 ayda bir ve kemoterapi

sonrasında kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi için troponin I değerinin rutinde bakılmasını önermektedir. Ky B ve ark (156) kanser tedavisi gören 78 hastada, kardiyotoksisite ile ilişkilendirmek için 8 farklı biyokimyasal belirteci 3 aylık aralarla değerlendirdiği çalışmada, troponin I düzeylerindeki artışın, gelişebilecek olan kardiyotoksisiteyi öngörmeye faydalı olduğunu saptamıştır. Benzer şekilde Sawaya ve ark. yüksek troponin I düzeylerinin, kardiyotoksisite açısından prediktivitesinin anlamlı olduğunu göstermiştir. Chu-Jie Zhang ve ark (157) antrasiklin tedavisi almış 82 hastada yaptıkları çalışmada, serum troponin T düzeylerinin tedavi sonrası anlamlı bir şekilde yükseldiğini ve bu yükselişin kardiyotoksisiteyi öngörmeye anlamlı olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, her üç hasta grubunda da troponin I düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Yine hasta gruplarını kendi içinde değerlendirdiğimizde, yüksek doz antrasiklin alan gruptaki hastaların troponin I değerleri, diğer 2 gruba göre anlamlı yüksekti.

Myokardiyal hasarın tanısı ve takibi için kardiyak troponinler ve NT-proBNP ‘den farklı moleküller de bulunmaktadır. Galektin-3, kalp yetmezliğinde, myokardiyal hasarın ve gelişmekte olan fibrozisin göstergesi olarak kullanıma girmiş chimera tipi galektindir. Son yıllarda galektin-3’ün, erken veya geç başlangıçlı kardiyotoksisiteyi belirlemede potansiyel bir biyokimyasal belirteç olduğu düşünülmüştür. Ky ve ark.’nın, 8 farklı biyokimyasal belirteç kullanarak yaptıkları bir çalışmada, galektin-3 düzeyleri ile ekokardiyografik yöntemlerle saptanmış antrasikline bağlı kronik kardiyotoksisitede anlamlı korelasyon saptanmamıştır (156). Van boxtel ve ark (158)’nın antrasiklin tedavisi üzerinden 1 yıl geçmiş 55 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, galektin-3’ün kardiyotoksisiteyi öngörmeye başarılı bir belirteç olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, galektin-3 ile tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve myokardiyal performans indeksi ile galektin-3 seviyeleri arasında da korelasyon yoktu. Galektin-3 ile kardiyotoksisite ilişkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağında antrasiklin grubu kemoterapötik almış çocuklarda, kronik kardiyotoksisitenin öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve biyokimyasal belirteçlerle değerlendirilmesidir. Çalışmamıza 82'si hasta ve 38'i kontrol grubu olmak üzere 120 çocuk katılmıştır.

1. Tedavi sonrası kronik dönemde ortaya çıkan antrasiklin kardiyotoksisitesi, sağ kalan hastalarda önemli bir risk faktörüdür. Subklinik dönemde gerek ekokardiyografik gerekse laboratuvar bulguları açısından takip edilebilir parametrelere sahiptir.
2. Çalışma grubundaki hastaların öyküsünde 3 hastada aralıklı göğüs ağrısı ve 2 hastada çarpıntı şikâyeti mevcuttu. 3 hastada aritmi saptandı. Diğer hastaların fizik muayene bulguları normaldi. Hastaların hiçbirinde kalp yetmezliği bulgusu yoktu. Fizik muayenede, hasta grubunda sistolik ve diyastolik tansiyonlar, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.008$ ve $p<0.001$). Yüksek doz antrasiklin alan grupta (Grup 3) ölçülen sistolik tansiyon değerleri, düşük doz antrasiklin alan gruba (Grup 1) göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).
3. Yapılan elektrokardiyografik incelemede, hasta grubunda QTc aralığı, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). Gruplar arası değerlendirme yapıldığında, yüksek doz kümülatif antrasiklin alan gruptaki hastaların QTc değeri, diğer 2 hasta grubuna göre anlamlı uzun saptandı ($p<0.05$). Yine elektrokardiyografik incelemeler sonucunda 2 hastada inkomplet sağ dal bloğu, 1 hastada 1. Derece AV blok, 3 hastada sinüs taşikardisi saptandı.
4. Yapılan ekokardiyografik değerlendirmede, hasta grubunda kontrol grubuna göre EF, KF, E', E'/A' ve ET değerleri anlamlı düşük saptandı ($p=0.001$, <0.05 , <0.001 , <0.001). Yine ekokardiyografik incelemede hasta grubunda, IVC ve IVR değerleri anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için de $p<0.05$). Myokardiyal performans indeksi (MPI), hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzun saptandı ($p<0.001$).
5. Laboratuvar incelemede, hasta grubunda NT-proBNP ve troponin I değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için de $p<0.001$). Galektin-3 açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu

($p=0.517$). Yüksek doz antrasiklin alan grupta NT-proBNP ve troponin I değerleri, diğer 2 hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$ ve $p<0.001$).

6. Mediastinal radyoterapi alan grupta, almayan gruba kıyasla IVC değeri anlamlı yüksek saptandı. İki hasta grubu (mediastinal radyoterapi alan ve almayan) arasında elektrokardiyografik ve laboratuvar bulguları açısından başka anlamlı fark saptanmadı.
7. Myokardiyal performans indeksi ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmadı.
8. Tedavi üzerinden geçen zaman ile kardiyotoksisite arasındaki ilişki açısından yapılan değerlendirmede, yalnızca düşük doz antrasiklin alan hasta grubunda, kontrol grubuna göre PR süresi anlamlı uzun bulundu ($p<0.05$)
9. MPI>0.5 olan hastalarda, elektrokardiyografik incelemede QTc zamanı anlamlı uzun, ekokardiyografik incelemede, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF), sistolik dalga (S wave) değerlerinin anlamlı düşük; izovolümik kontraksiyon (IVC), izovolümik relaksasyon (IVR) değerleri anlamlı yüksek saptandı. MPI yüksekliği ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon saptanmadı.
10. Kardiyotoksisite gelişen grupta, EKG’de QTc anlamlı uzun, EKO’da EF, KF, ET ve S wave anlamlı düşük; IVR, IVC VE MPI anlamlı yüksek saptandı. Kardiyotoksisite ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

- 1.Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525-533.
- 2.Van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1429–1437.
- 3.Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. 4. Baskı. Pizzo and Poplack (ed): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia. 2002, 237-309.
- 4.Preobrazhenskaya MN, Tevyashova AN, Olsufyeva EN, Huang HF, Huang HS. Second Generation Drugs - Derivatives of Natural Anti-Tumor Anthracycline Antibiotics Daunorubicin, Doxorubicin and Carminomycin. *J. Med. Sci.* 2006;26(4):119–128.
- 5.Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991;324:808-15.
- 6.Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Paediatric Oncology Group Experience. *J Clin Oncol.* 1997;15:544-52.
- 7.Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radic Biol and Med* 1989;6:63-101.
- 8.Arcamone F. Cassinelli G. Fantini G. Grein A. Orezzi P. Pol C. Spalla C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng.* 1969;11:1101–1110.
- 9.Arola OJ, Saraste A, Kallajoki M, et al. Acute Doxorubicine cardiotoxicity Involves Cardiomyocyte Apoptosis. *Cancer Research.* 2000; 60: 1789-1792
- 10.Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol.* 1992;19: 670-686.
- 11.Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1033–1040.
- 12.Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycin-induced myocardial

toxicity: new solutions for an old problem? *Int J Cardiol.* 2007;117(1):6–15

13. Toffoli G, Sorio R, Basso P, Aita G, Corona G, Ruolo M, Boiocchi. Pharmacokinetic Comparison of 120-Hour Infusion Versus Hyperfractionated Oral Administration of Idarubicin. *J Chemother.* 2004;16(2):193-200.

14. R. Erttmann, N. Erb, A. Steinhoff, G. Landbeck. Pharmacokinetics of doxorubicin in man: dose and schedule dependence. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998;114:509-513

15. Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990. A review (Part II). *Drugs* 1990;39:652-673.

16. David A. Gewirtz. A Critical Evaluation of the Mechanisms of Action Proposed for the Antitumor Effects of the Anthracycline Antibiotics Adriamycin and Daunorubicin. *Biochemical Pharmacology.* 1999;57:727–741.

17. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42.

18. Yanti Octavia, Carlo G. Tocchetti, Kathleen L. Gabrielson, Stefan Janssens, Harry J. Crijns, An L. Moens. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 52 (2012) 1213–1225

19. T. Simunek, M. Sterba, O. Popelova, M. Adamcova, R. Hrdina. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep.* 2009;61:154-171

20. Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, et al. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem.* 1998;5:1–28

21. Davies KJ, Doroshov JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria I Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem.* 1986;261(7):3060–3067

22. Y. Xiong, X. Liu, C.P. Lee, B.H. Chua, Y.S. Ho Attenuation of doxorubicin-induced contractile and mitochondrial dysfunction in mouse heart by cellular glutathione peroxidase *Free Radic Biol Med*, 2006;41:46-55

23. Christopher M. Schaupp, Collin C. White, Gary F. Merrill, and Terrance J. Kavanagh. Metabolism of Doxorubicin to the Cardiotoxic Metabolite Doxorubicinol Is Increased in a Mouse Model of Chronic Glutathione Deficiency: A Potential Role for Carbonyl Reductase 3. *Chem Biol Interact.* 2015;234:154–161.

24. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20:333–353
25. Wiernik PH and Dutcher JP. Clinical importance of anthracyclines in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1992;6(1): 67–69
26. Laurent G, Jaffrézou JP. Signaling pathways activated by daunorubicin. *Blood*. 2001;98(4):913-924
27. Minptti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56:185-229.
28. Robert J. Epirubicin. Clinical pharmacology and dose–effect relationship. *Drugs*. 1993;45(2):20–30.
29. Fumoleau P., Roche H., Kerbrat P., Bonnetterre J., Romestaing P., Fargeot P., Namer M., Monnier A., Montcuquet P., Goudier M.J., Luporsi E. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann. Oncol*. 2006;17(1):85–92
30. Le Bot MA, Bégue JM, Kernaléguen D, et al. Different cytotoxicity and metabolism of doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, esorubicin and idarubicin in cultured human and rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 1988;37:3877-3887.
31. Reid JM, Pendergrass TW, Krailo MD, Hammond GD, Ames MM. Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of idarubicin and idarubicinol in pediatric leukemia patients: a Children's Cancer Study Group report. *Cancer Res*. 1990;50:6525–6528
32. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracyclines- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:600-606
33. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–7
34. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459–67
35. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23:2900–2902.

- 36.T.G. Neilan, S.L. Blake, F. Ichinose, M.J. Raher, E.S. Buys, D.S. Jassal, et al. Disruption of nitric oxide synthase 3 protects against the cardiac injury, dysfunction, and mortality induced by doxorubicin. *Circulation*. 2007;116:506-514
- 37.X. Xu, H.L. Persson, D.R. Richardson Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol*, 2005;68:261-271
- 38.M.F. Xu, P.L. Tang, Z.M. Qian, M. Ashraf. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals. *Life Sci*. 2001;68:889-901
- 39.Doroshov JH, Davies KJ. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria.II. Formation of superoxide anion hydrogen peroxide and hydroxyl radical. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3068–3074.
- 40.Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214–220.
- 41.Cole MP, Chaiswing L, Oberley TD, Edelmann SE, Piascik MT, Lin SM, Kiningham KK, St Clair DK. The protective roles of nitric oxide and superoxide dismutase in adriamycin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1):186-97.
- 42.M. Ueno, Y. Kakinuma, K. Yuhki, N. Murakoshi, M. Iemitsu, T. Miyauchi, et al. Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo *J Pharmacol Sci*, 2006;101:151-158
- 43.L.C. Papadopoulou, G. Theophilidis, G.N. Thomopoulos, A.S. Tsiftoglou. Structural and functional impairment of mitochondria in adriamycin-induced cardiomyopathy in mice: suppression of cytochrome c oxidase II gene expression *Biochem Pharmacol*, 1999;57:481-489
- 44.S.R. Holmberg, A.J. Williams. Patterns of interaction between anthraquinone drugs and the calcium-release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res*. 1990;67:272-283
- 45.Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. *Cancer Res*. 2002;62(16):4592–4598
- 46.T. Nakagawa, H. Zhu, N. Morishima, E. Li, J. Xu, B.A. Yankner, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*. 2000;403:98-103

- 47.P. Caroni, F. Villani, E. Carafoli. The cardiotoxic antibiotic doxorubicin inhibits the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange of dog heart sarcolemmal vesicles. *FEBS Lett.* 1981;30:184-186
- 48.E.C. Keung, L. Toll, M. Ellis, R.A. Jensen. L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations. *J Clin Invest*, 1991;87:2108-2113
- 49.L.E. Solem, L.J. Heller, K.B. Wallace. Dose-dependent increase in sensitivity to calcium-induced mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte cell injury by doxorubicin. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28:1023-1032
- 50.F.G. Spinale. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007;87:1285-1342
- 51.P. Spallarossa, P. Altieri, S. Garibaldi, G. Ghigliotti, C. Barisione, V. Manca, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: the role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase. *Cardiovasc Res.* 2006;69:736-745
- 52.Das UN. Possible role of prostaglandins in the pathogenesis of cardiomyopathies. *Med Hypotheses.* 1981;7:651-7.
- 53.Bristow MR, Kantrowitz NE, Harrison WD, Minobe WA, Sageman WS, Billingham ME. Mediation of subacute anthracycline cardiotoxicity in rabbits by cardiac histamine release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5(6):913-919.
- 54.T. Suzuki, T. Miyauchi. A novel pharmacological action of ET-1 to prevent the cytotoxicity of doxorubicin in cardiomyocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:1399-1406
- 55.M.M. Sayed-Ahmed, M.M. Khattab, M.Z. Gad, A.M. Osman. Increased plasma endothelin-1 and cardiac nitric oxide during doxorubicin-induced cardiomyopathy *Pharmacol Toxicol*, 2001;89:140-144
- 56.T.F. Luscher, M. Barton. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation.* 2000;102:2434-2440
- 57.S. Bien, A. Riad, C.A. Ritter, M. Gratz, F. Olshausen, D. Westermann, et al. The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cancer Res.* 2007;67:10428-10435

- 59.E. Lipshultz, S.R. Lipsitz, S.M. Mone, A.M. Goorin, S.E. Sallan, S.P. Sanders, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:1738-1743
- 60.Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, 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;332:1738-1743
- 61.Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992;19(5):529-542.
- 62.D.L. Hershman, R.B. McBride, A. Eisenberger, W.Y. Tsai, V.R. Grann, J.S. Jacobson. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008;26:3159-3165
- 63.Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(8):1039–1058
- 64.Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
- 65.Plowman PN. Radiotherapy considerations in patients with Hodgkin's disease who receive mediastinal radiotherapy and anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Oncol (R CollRadiol)* 1998;10:384-391.
- 66.Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and revention. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(7):600–606
- 67.Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay D. L-Carnitine attenuates doxorubicin-induced lipit peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999;26:1158-1165.
68. D. Jain. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol*, 2000;7:53-62
- 69.Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med.* 1978;65(5):823-32.
- 70.Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998;27:53–68

- 71.Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.
- 72.Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-8
- 73.Bernaba BN, Chan JB, Lai CK, Fishbein MC. Pathology of late-onset anthracycline cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19: 308–311
- 74.Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629-36.
- 75.Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
- 76.Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *An Oncol*. 2002;13(6):819–829
- 77.Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–2879.
78. Kane RC, McGuinn WD Jr, Dagher R, Justice R, Pazdur R Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy. *Oncologist*. 2008 Apr;13(4):445-50
- 79.M.L. Hensley, K.L. Hagerty, T. Kewalramani, D.M. Green, N.J. Meropol, T.H. Wasserman, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27:127-145
- 80.T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist*. 2003;8(2):17-24
- 81.Money-Kyrle JF, Bates F, Ready J, Gazzard BG, Phillips RH, Boag FC. Liposomal daunorubicin in advanced Kaposi's sarcoma: a Phase II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5(6):367–371.
- 82.B.K. Singh, R.A. Pathan, K.K. Pillai, S.E. Haque, K.Dubey. Diclofenac sodium, a nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug aggravates doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010;55(2):139-144

- 83.N.P. Dowd, M. Scully, S.R. Adderley, A.J. Cunningham, D.J. Fitzgerald Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest*, 2001;108:585-590
- 84.Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;200(2):159–68.
- 85.Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37(4):837–46
- 86.P.Georgakopoulos, P. Roussou, E. Matsakas, A. Karavidas, N. Anagnostopoulos, T.Marinakis et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*, 2010;85:894-896
- 87.B.V. Jensen, S.L. Nielsen, T. Skovsgaard Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1996;347:297-299
- 88.S.A. van Acker, E.E. Voest, D.B. Beems, H.T. Madhuizen, J. de Jong, A. Bast, et al. Cardioprotective properties of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in doxorubicin-pretreated BALB/c mice. *Cancer Res*. 1993;53 (1993):4603-4607
- 89.Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997;277:1712-1719.
- 90.Erol Ç, Özkan M. Kinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. İn: Narin A, (ed). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlar (1. baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2007;203-216.
- 91.Nazlıhan G, A. BİLGİÇ. Diyastolik Fonksiyonlar: Diyastol Fizyolojisi, Fonksiyon Bozuklukları ve Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1997; 25:54-64
- 92.Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C, Middleton KJ, Khoury DS. Left ventricular filling at elevated diastolic pressure: relationship between transmitral doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J*. 1990;119:620-626.

93. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:644-655.
94. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
95. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
96. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:85-96.
97. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998;81:49-57
98. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002;87:336-339
99. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using Pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609-614.
100. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs* 2010;21:578-590
101. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol*. 2004;99:76–82
102. Bold AJ, Flynn TG. Cardionatrin I - a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci* 1983;33:297-302
103. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78–81
104. Matsuo H, Kangawa K. Human and rat atrial natriuretic polypeptides (hANP & rANP) purification, structure and biological activity. *Clin Exp Hypertens A*. 1984;6:1717–1722

- 105.Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Ctype natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870
- 106.Shweitz H, Wigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*dendroaspis angusticep*). *J Biol Chem* 1992;267(20):13928-13932.
- 107.Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870
- 108.Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, Lai YH, Lin YT, Tsai JH. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476-1482.
- 109.Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.
- 110.Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T, Nakamura K, Nakao K, Kurihara T, Komatsu Y, et al. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4016–4021
- 111.Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–328
- 112.Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides*. 2005a;26(6):901–932.
- 113.Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A, Calvieri C, Battistoni A, Volpe M. NPR-C: a component of the natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:889–897.
- 114.Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide Receptor-C signaling and regulation. *Peptides*. 2005;26:1044–1059
- 115.Spevack DM, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin. Cardiol*. 2004;27:489–494
- 116.Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2013;17:83–89

- 117.Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6;261-268.
- 118.Seilhamer J.J., Arfsten A., Miller J.A., Lundquist P., Scarborough R.M., Lewicki J.A., Porter J.G. Human and canine gene homologs of porcine brain natriuretic peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;165:650–658.
- 119.Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res commun* 1988;155:740-746.
- 120.Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG, Sybertz E, Frampton CM. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:255-260.
- 121.San A, Selçuk NY. Atrial natriüretik peptid. *Turk Neph Dial Transpl* 1993;1:1-6.
- 122.Özgün F, Ertemir M, Ceylan E, Demir Ç. Stres ve polidipsi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2002;86-88.
- 123.Lee HS, Son CB, Shin SH, Kim YS. Clinical correlation between brain natriuretic peptide and anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2008;40(3):121–126
- 124.Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005;51(8):1405–1410
- 125.Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005;51(8):1405–1410
- 126.Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(5):323–328.
- 127.Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, et al. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 40: 80-87.
- 128.Hughes RC. Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie* 2001; 83: 667-676
- 129.Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege

HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol. 2010;99(5):323–328.

130.Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acut Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-372

131.Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: Review of the current findings. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:691–699

132.Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. Clin Chem 1995;41:312-317.

133.Dr. Özlem Özcan Çelebi, Dr. Erdem Diker, Dr. Sinan Aydogdu. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2008;36(4):269-277

134.Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation. 2004;109:2749–54

135.Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2012;23:155–166.

136.Khan AA, Ashraf A, Singh R, Rahim A, Rostom W, Hussain M, Renner I, Collins NJ. Incidence, time of occurrence and response to heart failure therapy in patients with anthracycline cardiotoxicity. Intern Med J. 2017;47(1):104-109.

137.Moussa E, Zamzam M, Kamel A, Salah Z, Attia I, Gaber L, Soliman R, Ezzat S. Risk stratification and pattern of cardiotoxicity in pediatric Ewing sarcoma. J Egypt Natl Canc Inst. 2017;29(1):53-56

138- Başar, Z. Lösemi dışı kanserli çocuklarda antrasiklin uygulanımına bağlı kronik kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi.2009

- 139.Bini I, Asaftei SD, Riggi C, Tirtei E, Manicone R, Biasin E, Basso M.E, Agnoletti G, Fagioli F. Anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with paediatric bone sarcoma and soft tissue sarcoma. *Cardiol Young*. 2017;27(9):1815-1822
- 140.Conyers R, Costello B, La Gerche A, Tripaydonis A, Burns C, Ludlow L, Lange P, Ekert P, Mechinaud F, Cheung M, Martin M, Elliot D. Chemotherapy-related cardiotoxicity: are Australian practitioners missing the point? *Intern Med J*. 2017;47(10):1166-1172
- 141.Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. *Arch Dis Child*. 1994;71:457-462.
- 142.Markman TM, Ruble K, Loeb D, Chen A, Zhang Y, Beasley GS, Thompson WR, Nazarian S. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11) :1-6
- 143.Kocabaş A, Kardelen F, Ertuğ H, Aldemir-Kocabaş B, Tosun Ö, Yeşilipek A, Hazar V, Akçurin G. Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(1):82-88.
- 144.Schwartz CL¹, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. 1993;11(10):1906-10.
- 145.Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001;87:1120-1122.

- 146.Yılmaz Yozgat, Vedat Okutan, Ahmet Emin Kürekçi, Abdullah Avni Atay, Utku Karaarslan, Mustafa Koray Lenk, Okan Özcan. Antrasiklin uygulanmış çocuk hastaların miyokardiyal performanslarının değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi. 2013; 3(3): 191-197
- 147.Rajapreyar P, Lorenzana A, Prabhu A, Szpunar S, Anne P. Tissue Doppler Imaging and Focal, Late-Onset Anthracycline-Induced Cardiovascular Disease in Long Term Survivors of Childhood Cancer: A Research Article. J Clin Diagn Res. 2016 Aug;10(8):1-4
- 148.Ocal B¹, Oguz D, Karademir S, Birgen D, Yüksek N, Ertem U, Cabuk F. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(5):522-577
- 149.Amal Zidan, Laila M. Sherief, Amara El-sheikh, Safaa H. Saleh, Doaa A. Shahbah, Naglaa M. Kamal, Hanan S. Sherbiny, and Heba Ahmad . NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors. *Dis Markers.* 2015; 2015: 513219
- 150.Ioannis Germanakis MD, Nikol Anagnostatou MD, Maria Kalmanti PhD. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatric blood and cancer.* 2008;51(3):327–333.
- 151.Mladosievicova B, Urbanova D, Radvanska E, Slavkovsky P, Simkova I. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012;31:86
- 152.Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med.* 2002 Mar;251(3):228-234
- 153.Feola M1, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, Albrile F, Bobbio M, Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):194-198

154. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, Goyal S. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol.* 2014;4:277
155. Fausto Pizzino, Giampiero Vizzari, Charles A. Bomzer, Rubina Qamar, Scipione Carerj, Concetta Zito, Bijoy K. Khandheria. Diagnosis of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *J Patient Cent Res Rev.* 2014;1:121-127
156. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. 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):809-816
157. Zhang CJ¹, Pei XL^{1,2}, Song FY¹, Guo Y³, Zhang QL³, Shu XH¹, Hsi DH⁴, Cheng LL¹. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. *Echocardiography.* 2017;34(11):1593-1600.
158. van Boxtel W, Bulten BF, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, Mandigers CM, Joosten LA, Kapusta L, de Geus-Oei LF, van Laarhoven HW. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers.* 2015(2):143-148

