



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)
HASTALARININ UZUN DÖNEM İZLEMLERİNDE KALP
FONKSİYONLARININ DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI
YÖNTEMİ VE KARDİYAK ENZİMLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra Nükhet PEHLİVANOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Funda ÖZTUNÇ

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

Araştırmam süresince gece gündüz demeksizin her türlü yardımını esirgemeyen, tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, değerli katkılarını ve desteğini aldığım, tez danışmanım saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Funda ÖZTUNÇ’a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimleri ile önümüzü aydınlatan, çalışma disiplini ve eğitimimiz için gösterdiği büyük çabayı hayranlıkla takdir ettiğim, her türlü derdimizi dinleyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet ARVAS’a,

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları bulunan, çalışma disiplini, mesleğine olan sevgisi ve özverisine hayran olduğum ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum süre içerisinde bana karşı bir anne kadar sevgi dolu olduğu, tecrübelerini ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemediği için kendimi çok şanslı hissettiğim, sayın Prof. Dr. Tiraje CELKAN’a

Eğitimime büyük katkıları olan yanında her zaman desteğini hissettiğim, kendime örnek olarak aldığım sayın Prof. Dr. Mehmet VURAL’a,

Asistanlık eğitimin boyunca güler yüzü ve pozitif enerjisiyle kendisine hayran bırakan ve her konuda desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Hilmi APAK ‘a,

Tezimin hazırlanma sürecinde benden desteklerini esirgemeyen, anlayışlı ve sevgi dolu yardımları ile her zaman yanımda olduğunu hissettiren, beni manevi kardeşi olarak görüp tüm samimiyetiyle her türlü derdimi dinleyen, çok sevdiğim değerli sayın Doç. Dr. Reyhan DEDEOĞLU’na,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çok şey paylaştığımız benim Cerrahpaşada’ki ailem olduğunuz için kendimi çok şanslı hissettiğim, dostluklarının her zaman bende ayrı bir yeri olacak olan Dr. Dilara Ece TOPRAK, Dr. Nisa PEKCAN ve Dr. Yusuf Can DOĞAN’a,

Sınavlarım ve asistanlığım boyunca bizlere gerek güler yüzleriyle gerekse desteklerinden ötürü sevgili kürsü ekibi olan Cemil GÜL ‘e, Türkan AKARÇAY’a ve Bircan NEMBRUT’a,

Her türlü durumda arkamda desteğini hissettiğim, beni ben yapan canım aileme,

Tanıştığımız günden beri hayatımın her aşamasında yanımda olan, desteğini her zaman hissettiğim, özellikle tez yazma sürecini başarılı bir şekilde yönetmemi sağlayan, bu süreç sayesinde evdeki küçük patili ile tek başına başa çıkabilmeyi öğrenen, sevgili eşim, yol arkadaşım Dr. Tuna PEHLİVANOĞLU’na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Nükhet PEHLİVANOĞLU

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	2
2.1.1. Tanımlama ve Sınıflama	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyopatogenez.....	3
2.1.4. Laboratuvar ve Klinik Özellikler	4
2.1.4.1. Kemik İliği İnfiltrasyonu Bulguları.....	5
2.1.4.2. Lenfoid Sistem İnfiltrasyonu Bulguları.....	6
2.1.4.3. Merkezi Sinir Sistemi Bulguları	6
2.1.4.4. Genitoüriner Sistem Bulgular	7
2.1.4.5. Gastrointestinal Sistem Bulgular	7
2.1.4.6. Kas ve İskelet Sistem Bulgular.....	7
2.1.4.7. Mediastinel ve Kardiyolojik Sistem Bulgular	8
2.1.5. Prognostik Faktörler	8
2.1.6. Risk Grupları Sınıflandırma Sistemi.....	9
2.1.6.1. Children’s Oncology Group (COG) Risk Sınıflaması.....	9

2.1.6.2.	Berlin - Frankfurt - Münster (BFM) risk sınıflaması	10
2.1.7.	Tedavi	11
2.1.7.1.	Destek Tedavisi	11
2.1.7.2.	Remisyon indüksiyonu	11
2.1.7.3.	Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme)	11
2.1.7.4.	MSS profilaksi ve tedavisi.....	12
2.1.7.5.	İdame Tedavisi	12
2.1.7.6.	Kemik iliği nakli.....	12
2.2.	Antrasiklin Kardiyotoksitesisi	12
2.2.1.	Patofizyoloji.....	16
2.2.2.	Klinik Özellikler	17
2.2.2.1.	Akut / Subakut Kardiyotoksosite	18
2.2.2.2.	Erken Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksosite.....	18
2.2.2.3.	Geç Başlangıçlı Kronik İlerleyici Kardiyotoksosite	19
2.2.3.	Risk Faktörleri	20
2.2.4.	Kardiyak Toksisitenin Önlenmesi	21
2.2.5.	Tanı ve Takip Yöntemleri.....	24
2.2.5.1.	Fizik Muayene	24
2.2.5.2.	Telekardiyografi	24
2.2.5.3.	Elektrokardiyogram (EKG).....	24
2.2.5.4.	Ekokardiyografi.....	24
2.2.5.4.1.	M-mode Ekokardiyografi.....	25
2.2.5.4.2.	İki Boyutlu Ekokardiyografi	25
2.2.5.4.3.	Doppler Ekokardiyografi	25
2.2.5.4.4.	Doku Doppler Ekokardiyografi.....	26
2.2.5.5.	Kardiyak Kateterizasyon Yöntemleri	28

2.2.5.6.	Biyokimyasal Belirleyiciler.....	28
2.2.5.6.1.	Natriüretik Peptidler.....	28
2.2.5.6.2.	Kardiyak Troponinler.....	28
2.2.5.7.	Endomyokardiyal Biyopsi.....	28
3.	HASTALAR VE METOT.....	29
3.1.	Akut Lenfoblastik Lösemi Hasta grupları.....	29
3.2.	İstatistiksel İnceleme.....	32
4.	BULGULAR.....	33
5.	TARTIŞMA.....	47
6.	SONUÇLAR.....	58
7.	KAYNAKLAR.....	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akut lenfoblastik lösemi hastalarında klinik ve laboratuvar bulgular	5
Tablo 2: Children's Oncology Group önerilerine göre antrasiklin kullanımına bağlı geç dönem kardiyak etkilerin taranması.....	13
Tablo 3: Antrasiklin eşdeğer dozlarının hesaplanması ^	15
Tablo 4: Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite'nin görülme zamanına göre sınıflandırılması	19
Tablo 5: Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitede rol alan risk faktörleri	20
Tablo 6: Kardiyoprotetktif Ajanların Değerlendirilmesi	22
Tablo 7: Amerikan Kalp Birliği kılavuz ilkelerine göre antasiklin ilişkili kardiyotoksisite için birincil ve ikincil korunma kriterleri ⁶¹	23
Tablo 8: Hasta grubunun demografik bulguları.....	33
Tablo 9: Hastaların aldıkları kemoterapi protokollerine göre özellikleri	34
Tablo 10: Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları	35
Tablo 11: Hastaların doku Doppler ekokardiyografi bulguları	36
Tablo 12: Hastaların kan parametre bulguları	36
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubu doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi myokard performans indeksi değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 16: Hastaların cinsiyet faktörünün doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi	41
Tablo 17: Hastaların cinsiyet faktörünün konvansiyonel ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi	42

Tablo 18: Hastaların verilen antrasiklin dozu ile doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 19: Hastaların tanı anındaki yaşı ile doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 20: Siklofosfamid tedavisi alım zamanına göre hastaların doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 21: Hastaların takip süresinin doku Doppler ekokardiyografi parametreleri ile incelenmesi ve karşılaştırılması	46



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Kanser hücrelerinde antrasiklin aracılı hücre hasarı ve kardiyomiyositlerde ölüm mekanizması 14
- Şekil 2: Hastaların risk gruplarına göre dağılımı 34



KISALTMALAR

ACE-I.	: Anjiotensin konverting Enzim -İnhibitörü
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
AMML	: Akut Mixed -Lineage lösemi
ANLL	: Akut Nonlenfotik lösemi
ARB	: Anjiotensin II reseptör blokörü
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATPase	: Adenozin Trifosfataz
AUL	: Akut indifferansye lösemi
BFM	: Berlin -Frankfurt- Munster
C TnI	: Kardiac Troponin - I
C Tnt	: Kardiac Troponin -T
Ca	: Kalsiyum
COG	: Children's Oncology Group
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asid
DRZ	: Dekstrozoksan
DT	: Deselerasyon zamanı,
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu,
EKG	: Elektrokardiogram
EKO	: Ekokardiyografi
GSH	: Glutatyon
HRG	: Yüksek risk grubu
Hs-CRP	: Yüksek duyarlı C Reaktif Protein
IVCT	: İzovolumik kontraksiyon zamanı
IVRT	: İzovolumik relaksasyon zamanı
KF	: Kısalma Fraksiyonu
KİA	: Kemik iliği aspirasyonu

LAP	: Lenfadenopati
LV	: Sol ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MAPSE	: Mitral Annular Plane Systolic Excursion
Mg	: Magnezyum
Mitral A velositesi	: Geç diyastolik mitral akım hızı
Mitral E velositesi	: Erken diyastolik mitral akım hızı,
MPI	: Myokard Performans İndeksi
MRD	: Minimal Rezidüel Disease
MRG	: Orta risk grubu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTX	: Methotreksat
Pro-BNP	: Pro-Brain Natriuretik Peptid
PSV	: Pik sistolik velosite
PW DOPPLER	: Pulse Wave Doppler
RNA	: Ribonukleik Asit
ROS	: Reaktif oksijen artıkları
RV	: Sağ ventrikül
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
Sol VADd	: Diastol sırasında sol ventrikül arka duvar kalınlığı,
Sol VADSs	: Sistol sırasında sol ventrikül arka duvar kalınlığı
Sol VDSç	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı,
Sol VSSç	: Sol ventrikül sistol sonu çapı,
SRG	: Standart risk grubu
TAPSE	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDI (DDE)	: Doku doppler ekokardiyografi
Top II	: Topoizomeraz II

ÖZET

Pehlivanoglu, B.N. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Hastalarının Uzun Dönem İzlemlerinde Kalp Fonksiyonlarının Doku Doppler Ekokardiyografi Yöntemi ve Kardiyak Enzimler ile Değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2019

Amaç: Alınan antrasiklin tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan geç dönem etkilerinin saptanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 35 ALL tanılı hasta alındı. Hastaların fizik muayeneleri, kalp enzimleri ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Kontrol grubu ile veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması 11.0, erkek /kız oranı 1,05 bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında 10-13 yaş aralığındaki hasta grubunun doku Doppler eko bulgularında mitral septal e'/a' değerleri, triküspit e' ve triküspit PSV ortalamaları anlamlı düşüktü ($p < 0,005$). Hastaların sağ ventrikül ve sol ventrikül doku Doppler myokard performans indeks (MPI) değerleri; tüm yaş grupları ve tüm vakaların ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,001$). Antrasiklin grubu ilaç kullanan hastaların özellikle sağ ventrikül MPI 'sinin sağlıklı çocuk verileri ile karşılaştırıldığında neredeyse iki kat kadar daha yüksek olduğu saptandı. Antrasiklin dozuna göre iki gruba ayrılan hastalar arasında ekokardiyografik görüntülemelerde anlamlı fark saptanmadı. Siklofosfamid tedavisi protokol sonuna ertelenen hastalar, normal protokol zamanında alan hastalar ile karşılaştırıldığında mitral septal e'/a' ortalaması anlamlı düşük saptandı.

Çıkarımlar: Çalışmamızda ALL nedeniyle kemoterapi (antrasiklin, siklofosfamid) alan hastalarımızın da uzun dönem incelemelerinde konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ile kardiyak fonksiyonların normal olarak bulunmasına rağmen doku Doppler ekokardiyografi ile hem sol hem sağ ventrikülde global fonksiyonların etkilendiğini gösterdik.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Antrasiklin, Kemoterapi, doku Doppler ekokardiyografi, Kardiyotoksisite

ABSTRACT

Evaluation of Cardiac Functions in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) by Using Tissue Doppler Echocardiography and Cardiac Enzymes

Aim: The aim of this study was to evaluate the late-term effects of chemotherapy on children with ALL.

Materials and Methods: 35 pediatric patients with ALL were included in the study. Patients physical examinations were undertaken together with evaluation of their cardiac enzymes and completion of the echocardiographic assessments. The data of the study group were compared to the data of the control group.

Results: The study population had an average age of 11.0 with a male to female ratio of 1.05. As a result of the comparison of both groups, mitral septal e'/a' values, tricuspid e' , and tricuspid PSV average values were significantly lower in 10-13 age interval in the patients group ($p<0.05$). Patients' right and left ventricle average myocardial performance index (MPI) values were detected to be statistically significantly higher regarding all of the age groups as compared to the control group ($p<0.001$). No statistically significant difference was detected according to the anthracycline dosage. Patients whose cyclophosphamide was postponed to the end of the treatment protocol were detected to have a statistically significantly lower average mitral septal e'/a' values as compared to receive cyclophosphamide at the normal time.

Conclusions: In our study, although the conventional cardiac functions were normal by conventional echocardiographic methods in ALL patients receiving chemotherapy (anthracycline, cyclophosphamide), global functions of both left and right ventricles were found to be pathological by tissue Doppler echocardiographic method.

Key words: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Anthracycline, Chemotherapy, Tissue

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada, Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) nedeniyle kliniğimizden takipli olup, antrasiklin alan ve tedavisinin sonlanmasının üzerinden en az iki yıl geçen 18 yaş altı, özgeçmişinde herhangi bir kardiyak hastalık hikayesi bulunmayan hastaların kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi planlandı. Alınan kemoterapi tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan geç dönem etkilerinin saptanması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

2.1.1. Tanımlama ve Sınıflama

Akut lösemi normal lenfoid veya myeloid ana hücrelerin klonal ekspansiyonu ve bu hücrelerin hematopoezin spesifik bir evresinde duraksaması ile oluşan malign bir hastalıktır. Bütün çocukluk çağı lösemilerinin %97 sini akut lösemiler oluşturmaktadır ve aşağıdaki gibi alt gruplara ayrılmıştır. ^{1,2}

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL) - %75
- Akut myeloblastik lösemi (AML) ya da diğer bilinen adı ile Akut Non lenfotik Lösemi (ANLL) - %20
- Akut indifferansye lösemi (AUL) - %0,5
- Akut mixed-lineage lösemi (AMLL) ¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanserlerinin tam iyileşme oranları erişkin yaşı kanserlerine oranla çok daha yüksektir. Beklenen yaşam ömrü daha uzun olduğu için çocukluk çağı kanserlerine verilen önemi arttırmaktadır. Akut lenfoblastik lösemnin Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı her 100.000 beyaz çocuktan 3-4 ü, her yıl ise ortalama 2500- 3000 çocuk olarak bildirilmektedir. (childhood and adolesan 2004). Beyaz ırk ve hispaniklerde (İspanyol kökenli ırklarda) , asyalı ve siyah ırka kıyasla daha sık görülmektedir. Tüm yaş gruplarında ise erkeklerde daha sık görülmektedir. ^{1,3-5}

Büyük Britanya 'da yapılan bir çalışmada lösemilerin insidansının (çoğunlukla ALL) 1971 -1975 yılları arasında 38 milyon iken, 1996 – 2000 yılları arasında 46 milyona kadar arttığı gösterilmiştir. ^{1,6}

Akut lenfoblastik lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin % 25- 30 'unu oluşturmaktadır ve en sık görülen çocukluk çağı malignitesidir. Akut lösemilerin ise %75- 80' ini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı en fazla 2 ve 5 yaşları arasındadır. ¹

2.1.3. Etyopatogenez

Akut lösemilerin etyolojisi henüz tam anlamıyla bilinmemektedir, ancak bununla ilişkili birçok genetik ve çevresel faktörler bildirilmiştir. Patogenezinde genellikle tek mutasyondan ziyade arka arkaya gelen birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrelerin kontrol dışı çoğalması sorumlu tutulmuştur. Bu mutant hücreler diferansiasyon göstermeden sürekli bölünerek çoğalmaktadır.^{1,7}

Çocuklar ve yetişkinlerde bazı farklılıklar gösterse de ALL'yi indükleyen genetik mekanizmalar benzerdir. Bu mekanizmalar:

- Proto-onkogenlerin ekspresyonunda bozukluklar,
- Kinaz enzimlerini aktive eden ve transkripsiyon faktörlerini etkileyen gen füzyonlarına yol açan kromozomal translokasyonlar,
- Hiperdiploidi olarak özetlenebilir.^{1,8}

Bu genetik değişiklikler hematopoetik kök hücrelerin lösemik transformasyonuna yol açar ve böylece hücre yenilenmesinde kontrol ortadan kalkar. Bunun sonucunda normal proliferasyonu sağlayan kontroller etkisizleşir ve apoptoz sinyallerine direnç gelişir. Bazı genetik lezyonlarda bu mekanizmaların sadece biri gerçekleşirken bazılarında ise birden fazla mekanizma rol oynamaktadır^{1,8,9}. Akut lösemilerin patogenezinde önemli rol oynayan bazı faktörler bildirilmiştir.

- İyonize radyasyon
- Bazı kimyasallar (örn. AML de benzen)
- Bazı ilaçlar (alkali ajanlar tek başına veya radyasyon terapisi ile birlikte kullanıldıklarında AML riskini artırıyor)
- Genetik yatkınlık
- Tek yumurta ikizlerinin eğer birinde lösemi geliştirse, diğer ikiz kardeşinde lösemi gelişme olasılığı %20 artmıştır.
- Lösemili bir çocuğun kardeşinde lösemi gelişme olasılığı normal popülasyona göre yaklaşık 4 kat artmıştır.
- Bazı kromozomal anomalilerinde lösemi riski artmıştır. Bu risk ; trizomi 21 de ilk 10 yaş içerisinde 1/95 , Bloom sendromu'nda ilk 30 yaşta 1/8, Fankoni anemisi'nde ilk 16 yaşta 1/12 oranında artmıştır

- Bazı genetik anomalilerde insidans yüksek saptanmıştır:

-Konjenital agammaglobulinemi

-Poland sendromu

-Shwachman -Diamond sendromu

-Ataksi telenjektazi

-Li-Fraumeni sendromu

-Nörofibromatozis

-Diamond – Blackfan anemisi

-Kostmann hastalığı

-Bloom sendromu ^{1,10,11}

Ek olarak bazı nadir gen mutasyonları PAX5, ETV6 ve TP53 ' nın ALL gelişiminde predispozan rol oynamakla birlikte geniş skalalı genetik çalışmalarda ARD5B, CDKN2A ve IKZF1 gibi bazı polimorfik varyantların da lösemi riskini attırdığı ile gösterilmiştir.

Birçok seride ALL ailesel bir hastalık olarak kabul görmemektedir. Bununla birlikte İskandinavya da yapılan bir çalışmaya 3994 ALL hastası dahil edilmiş ve daha sonra ALL tanısı almış 36 kardeşi olduğu tanımlanmıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında monozigot ikiz kardeşlerin ALL gelişme riskinin çok yüksek olduğu, tekli kardeşlerde ise bu riskin nispeten daha hafif olduğu belirtilmiştir. Önemli olarak, ALL genel popülasyonda görülme sıklığı düşük bir hastalık olduğundan, kardeşler arasındaki göreceli riskteki büyük artış bile lösemi geliştirme olasılığını artırmaz olarak belirtilmiştir. ¹²

2.1.4. Laboratuvar ve Klinik Özellikler

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda semptomlar genellikle akut olarak başlar, bazen asemptomatik hastalarda rutin kan sayımı sırasında ortaya çıkarken bazen yaşamı tehdit edici enfeksiyon, kanama, solunum sıkıntısı ile hasta başvurabilir. Bulguların ortaya çıkış şekli kemik iliğinin baskılanma derecesi ve tümör yükü ile orantılı olarak değişebilmektedir. ¹

33 farklı çalışma ve >3000 den fazla çocuğu içeren bir metaanaliz ' e göre ; akut lösemi tanısı almış çocuklardan neredeyse yarısı tanı anında; hepatomegali, splenomegali, ateş, solukluk ve vücutta morarma klinik bulgularından en az birine sahip olduğu bildirildi. Çocukların sadece % 6 sı tanı anında asemptomatik olarak bildirildi ? . Genel sistemik semptomları ise: ateş %60, halsizlik %50 ve solukluk %40 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir. ^{1,9}

Tablo 1: Akut lenfoblastik lösemi hastalarında klinik ve laboratuvar bulgular ¹³

Akut lenfoblastik lösemide klinik ve laboratuvar bulgular	Görülme sıklığı
Semptomlar ve fizik muayene bulguları	
Ateş	61
Kanama (peteşi ve veya purpura gibi)	48
Kemik ağrıları	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
Laboratuvar bulgular	
Lökosit sayılarına göre (mm³)	
<10.000	53
10.000 - 49.000	30
>50.000	17
Hemoglobin (g/dl)	
<7.0	43
7.0 - 11.0	45
>11.0	12
Trombosit sayısına göre	
<20.000	28
20.000 - 99.000	47
>100.000	25
Lenfoblast morfolojisine göre	
L1	84
L2	15
L3	1

2.1.4.1. Kemik İliği İnfiltrasyonu Bulguları

- Anemi (buna bağlı olarak çabuk yorulma, solukluk, taşikardi, dispne bazen konjestif kalp yetmezliği)

- Nötropeni (ateş, mukozal ülserler ve enfeksiyon)
- Trombositopeni (peteşi, purpura, mukozal kanamalar)

Hastaların %1 -2 si başlangıçta pansitopeni ile başvurabilirler Bu hastalar bazen aplastik anemi veya kemik iliği yetmezliği gibi takip edilir ve sonunda akut lösemi gelişebilir. Bu hastalarda pansitopeni veya sadece sitopeni görülebilir, hepatosplenomegali eşlik etmez ve semptomların başlangıcından sonra ortalama 1-9 ay sonrasında lösemi tanısı alır.^{1,9,10}

2.1.4.2. Lenfoid Sistem İnfiltrasyonu Bulguları

- Lenfadenopati (T hücre lösemili hastalar mediastinal kitlenin yaptığı solunum sıkıntısı, superior vena cava veya plevral efüzyon ile başvurabilirler)
- Splenomegali
- Hepatomegali ^{1,9}

2.1.4.3. Merkezi Sinir Sistemi Bulguları

Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu hastaların %5inden daha azında saptanmaktadır. T hücreli ALL ve matur B hücreli ALL de daha sık gözlenmektedir. Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bazı bulgular aşağıda sıralanmıştır.

- İntrakranial basınç artışı (baş ağrısı, sabah kusmaları, papilödem, bilateral 6. Kranial sinir paralizisi)
- Parankimal tutulum (hemiparezi gibi fokal nörolojik belirtiler, konvulziyonlar, serebellar tutulumla bağlı ataksi, dismetri, hipotoni gibi bulgular)
- Hipotalamik sendrom (hirsutizm, davranışsal bozukluklar, polifaji ve aşırı kilo alımı)
- Diabetes insipidus (posterior pituitar tutulum)
- Spinal kordun kloroması (ALL de çok nadir görülür; sırt ağrısı, bacak ağrıları, Brown-sequard sendromu, ekstremitelerde uyuşma)
- Hemoraji (daha çok AML hastalarında görülür)^{1,9}

2.1.4.4. Genitoüriner Sistem Bulgular

Tanı anında erkek çocuklarda testis tutulumu %2 den daha az görülmektedir. Genellikle ağrısız şişlik olarak ortaya çıkmaktadır. İzole testis nüksü ise , nüks eden ALL'ler arasında %10 dan daha az görülmektedir.

Priapizm (nadiren görülebilir. Sakral sinir köklerinin tutulumu, corpora kavernoza mekanik obstrüksiyonu ve dorsal venlerin lösemik hücrelerce infiltrasyonu sonucunda olmaktadır) Over tutulumu çok nadir gözlenebilir. Böbrek tutulumu (hematüri, hipertansiyon, renal yetmezlik şeklinde görülebilir. T hücreli ALL veya matur B hücreli ALL de nadir olarak görülür.)Modern tedavi yöntemleri ile testislerde relaps riskinin belirgin düşmesinden dolayı artık tedavi bitiminde testis biyopsisi yapılması önerilmemektedir ^{1,9}.

2.1.4.5. Gastrointestinal Sistem Bulgular

Akut lenfoblastik lösemi tanısı sırasında bazen gastrointestinal tutulum da eşlik edebilmektedir. En sık olarak gastrointestinal sistem kanama bulguları görülür.

Gastrointestinal traktusta lösemik infiltrasyonlar terminal ileuma ulaşp nekrotizan enterokolit yapana kadar sessiz klinik seyir gösterirler. Bu klinik tablo özellikle ağır nötropeni varlığında karın ağrısı, batın distansiyonu ve batında hassasiyet bulguları ile belirti verir. En yaygın tutulum yeri olarak çekum bölgesi tutulur ve tiflit denilen tabloya neden olur ^{1,9}.

2.1.4.6. Kas ve İskelet Sistem Bulgular

Kemik ağrıları tanı anında yaklaşık olarak %25 hastada eşlik etmektedir. Kemik ağrıları periostun lösemi hücreleri tarafından tutulması, kemik infarktı veya artan blast yükü ile kemik iliği mesafesinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Kemik tutulumunda meydana gelen patolojik değişiklikler;

Meduller kavite ve kortekste osteolitik lezyonlar

Metafizde radyolusen bantlar

Subperiostal yeni kemik oluşumu

Osteopeniye bağlı patolojik kemik fraktürler şeklinde olabilmektedir ^{1,9}.

2.1.4.7. Mediastinel ve Kardiyolojik Sistem Bulgular

ALL hastalarında tanı anında % 5 – 10’unda mediastinal kitle saptanmaktadır. Büyük bir çoğunluğu ise T hücreli lösemide görülmektedir. Tanı anında saptanan patolojik kardiyak bulgular perikard ve miyokarda lösemik hücre infiltrasyonu ile ilişkilendirilmiştir. ALL hastalarında yapılan otopsilerde 2/3 oranında kardiyak tutulum gösterilmesine rağmen tanı anında klinik olarak %5 inden az hastada kardiyak tutulum saptanmaktadır. ^{1,9}

2.1.5. Prognostik Faktörler

Yaş: Prognostik kriterler arasında yaş faktörü önemli bir yer tutmaktadır. Başlangıç yaşının 1 yaşın altında ve 10 yaşın üzerinde olan hastalarda prognoz kötü seyretmektedir. Özellikle 1 yaşın altındaki hastalar en kötü prognoza sahiptir. ¹⁴

Cins: Kız çocuklarında prognoz daha iyidir. Buna sebep olarak erkek çocuklarda testis tutulumu ve T hücreli lösemisinin daha fazla görülmesi gösterilebilir. ¹³

Beyaz Küre Sayısı (BK): Tanı anında beyaz küre sayısı önemlidir. Beyaz küre sayısı >50.000 /mm³ olan hastaların tümör yükü de arttığından dolayı risk sınıfını arttırmaktadır. ¹⁴

Sitogenetik Analiz: Lösemik blastlardaki kromozom sayısının prognozla ilişkisi birçok çalışmada net olarak gösterilmiştir. Hiperdiploidili hastalar (kromozom sayısı >50 ve DNA indeksi >1) iyi prognoza sahiptir. Kromozom sayısı kadar yapısı da prognozda rol oynamaktadır. Hipodiploidi varlığı ALL’de (%3-5) belirgin olarak kötü gidişlidir. t(9;22), t(4;11), ve t(8;14) translokasyonları da kötü prognoz göstergesidir. ^{2,13,15,16}

Tanıda MSS ve Ekstramedüller Organ Tutulumu: Tanı anında vakaların %5’inden azında MSS tutulumu bulunmaktadır. MSS tutulumu kötü prognoz göstergesi olup daha yoğun tedavi uygulaması için endikasyon oluşturmaktadır. Ekstramedüller tutulum da prognozla ilişkilidir. Çünkü hepatosplenomegali, lenfadenopati ya da mediastinal kitle varlığı tümör yükünün fazlalığını gösterir ve kötü prognoz göstergesidir. ^{13, 15}

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD): Hastalar klinik olarak remisyonda olmalarına rağmen kemik iliğinde minimal lösemik kalıntı hücrelerin gözlendiği durumdur. Tedavi etkinliğinin ölçülmesidir. Minimal rezidüel hastalık (MRD) polimeraz

zincir reaksiyonu ve akım sitometrisi gibi çok hassas tekniklerle gösterilebilir. Minimal rezidüel hastalık varlığı kötü prognoz göstergesi iken, yokluğu ise iyi prognoza işaret eder ^{1,14,15,17}.

Tedaviye Cevap: BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) protokolüne göre tedavi başlangıcından 1 hafta sonraki periferdeki blast sayısı veya 7. ve 14. günlerdeki kemik iliği incelemesindeki blast sayısı önemli bir kriterdir. Tedaviye erken yanıtı iyi olmayan hastalara daha yoğun kemoterapi protokolleri uygulanabilmektedir ^{1,13}.

On yıllardır, çocukluk çağı ALL' yi inceleyen klinik çalışma grupları; hastaları tahmini tedavi başarısızlığı risklerine dayanarak tedavi rejimlerini belirlemek amacı ile risk sınıflandırma şemalarından yararlanmışlardır. İlk risk sınıflandırma sistemlerinde yaş ve beyaz küre sayısı (BK) gibi klinik faktörler kullanılmıştır. Daha sonra bazı gruplarda erken morfolojik kemik iliği tepkisi (örneğin, 7. günde veya 14. gündeki blast sayısı) kullanılmaya başlanmıştır. Bazı diğer gruplar da dolaşımdaki blastların ilk hafta tedavisi olan prednizonuna tepkisini de parametrelere ekleyerek değerlendirmeye almıştır. ^{1,18}

2.1.6. Risk Grupları Sınıflandırma Sistemi

Modern risk sınıflandırma sistemleri; yaş, beyaz küre sayımı, teşhis sırasında malign hücrelerinin sitogenetiği ve genomik lezyonları (uygun ve elverişsiz translokasyonlar gibi), ve tedavi sonunda minimal rezidüel hastalık (MRD) tespitine göre tedaviye yanıtı risk sınıflamasını belirlerken kullanılmaktadır.

COG (Children's Oncology Group) ve BFM (Berlin - Frankfurt - Münster) gruplarının risk sınıflandırma sistemleri aşağıda kısaca açıklanmıştır.

2.1.6.1. Children's Oncology Group (COG) Risk Sınıflaması

COG protokollerinde ALL'li çocuklar başlangıçta aşağıdaki özellikleri içeren prognostik faktörler alt grubuna dayalı olarak tedavi gruplarına sınıflandırılır:

- Yaş
- Tanıda beyaz küre sayısı
- İmunofenotip
- Sitogenetik / genomik değişiklikler
- Ekstramedüller hastalık varlığı
- Down Sendromu
- Steroid ön tedavisi

EFS (olaysız sağ kalım) oranları iyi risk kriterlerini karşılayan çocuklarda % 85'i aşmaktadır. Yaşları >1 ve <10 yaş arası olması, BK sayısı <50,000 / μ L olması, ve öncül B hücre immünofenotipi olan hastalar iyi prognoz kriterleri arasında yer almaktadır. Yüksek riskli kriterleri karşılayan çocuklarda, EFS oranları yaklaşık olarak % 75'tir. ¹⁹⁻²³

Tedavi başarısızlığı riski yüksek olan hastalar :

- MLL (KMT2A) düzenlemeleri olan bebekler,
- Hipodiploidi olan hastalar (<44 kromozom)
- İlk indüksiyon yetersizliği olan hastalar olarak belirtilmiştir. ^{24,25}

2.1.6.2. Berlin - Frankfurt - Münster (BFM) risk sınıflaması

2000 yılından beri BFM protokolleri üzerindeki risk sınıflandırması neredeyse yalnızca tedavi yanıt kriterlerine dayanmaktadır. Tedavi yanıt kriterleri; prednizon profaz tepkisine ek olarak, iki farklı zamanda bakılan MRD ölçümleri, endüksiyon indüksiyonu (5. hafta) ve bitiş konsolidasyonunda (12. hafta) değerlendirilir.

BFM risk grupları aşağıdaki şekilde sıralanmıştır. ¹⁸

Yüksek risk grubu (HRG): Steroid tedavisine kısmi yanıt olması ve/veya 33. günde tam remisyon olmaması, t(9;22) veya t(4;11) translokasyonlarından birinin olması ile belirlenir. 12. haftada yüksek MRD ($\geq 10^{-3}$) olan hastalar yüksek risklidir. Prednizon profazına zayıf cevap veren hastalar da MRD' den bağımsız olarak yüksek riskli olarak kabul edilir. Tanı anındaki MSS (merkezi sinir sistemi) durumu, mevcut risk sınıflandırma şemasını etkilemez. Ancak, t (9; 22) (q34; q11.2) veya t (4; 11) (q21; q23) olan hastalar, erken müdahale önlemlerinden bağımsız olarak yüksek riskli olarak kabul edilir.

Orta risk grubu (MRG): Yüksek risk grubunu oluşturan kriterlerden birinin olmaması, inisiyal beyaz küre sayısı $\geq 20.000/mm^3$ olması ve /veya tanı yaşının < 1yaş ya da >6 yaş olması ve/veya T- ALL tanısı alması ile hastalar orta risk grubu olarak sınıflandırılır.

Standart risk (SRG): Yüksek risk grubunu oluşturan kriterlerden birinin olmaması, inisiyal beyaz küre sayısı $\geq 20.000/mm^3$ olması ve /veya tanı yaşının ≥ 1 yaş ya da < 6 yaş olması ve/veya T- ALL tanısı almaması ile standart risk olarak sınıflandırılır.

2.1.7. Tedavi

ALL heterojen bir hastalıktır bundan dolayı risk gruplarına göre tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Birçok sayıda ilaç ve kemoterapi rejimi ALL tedavisinde etkili olmakla birlikte en iyi tedavi rejimi net değildir bu nedenle tedavi merkezlerinin kullandığı klavuzlar değişebilir. Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon tedavisi, MSS eradikasyonu ve idame tedavisi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır. Tedavinin 4 dönemi vardır: 1) Remisyon sağlanması, 2) Pekiştirme tedavisi (konsolidasyon), 3) Sinir sistemini koruyucu tedavi, 4)İdame tedavisi ^{1,26}.

2.1.7.1. Destek Tedavisi

Destek tedavisi infeksiyonlara karşı profilaksi, febril nötropeni yönetimi, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, ağrı, kusma gibi semptomların giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek, erken ve geç dönem yan etkilerin engellenmesi ve /veya azaltılması şeklinde sağlanır ^{1,26}.

2.1.7.2. Remisyon indüksiyonu

Hastalığın başında uygulanan 4-8 haftalık bir tedavidir. Amaç hastalarda hızlıca tam remisyonu sağlamaktır (kemik iliğnde blast sayısını %5 in altına indirmek ve normal hematopoez görülmesi, hastanın şikayetlerinin kaybolması). Dekametazon veya prednizolon, vinkristin, asparaginaz ve ek olarak antrasiklin türevi ilaçlardan oluşan kemoterapötikler uygulanır. %75-85 oranında remisyon sağlanır ancak ilave tedavi verilmezse bu remisyon dönemi kısa sürelidir. Remisyona girmeyen hastaların relaps riski çok yüksektir bu nedenle bu hastalara allojenik kök hücre nakli önerilebilmektedir. ^{1,26}

2.1.7.3. Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme)

Tam remisyon sağlanmasına rağmen vücutta 1×10^{10} kadar lösemik hücre varlığı devam etmektedir. Remisyon sağlandıktan sonra yoğun kemoterapi ile erken reindüksiyon uygulanır. Hangi tedavinin seçileceği, risk faktörlerine ve uygun vericinin olup olmadığına bakılarak karar verilir. Bu dönemde beyin ve sinir sisteminde saklanmış

olan blastların nüks etmesini engellemek amacıyla sinir sistemini koruyucu tedavi verilir^{1,26}.

2.1.7.4. MSS profilaksi ve tedavisi

Sistemik tedavi ile verilen ilaçlar MSS 'e standart dozlarda geçemediğinden nüks olabilmektedirler. Hastalık başlangıcında MSS tutulumu yok ise profilaktik, var ise de terapötik amaçla tedavi uygulanmaktadır. ARA-C, intravenöz metotreksat ve intratekal metotreksat uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar ile genel sağ kalım oranı da artmıştır^{1,26}.

2.1.7.5. İdame Tedavisi

Uzun süreli idame tedavisi ALL hastaları için gereklidir. Uygulanan idame tedavisi için süre 2-3 yıl civarındadır. İdame tedavisi için metotreksat, kortizon, merkaptopürin ve vinkristin kullanılır. 5 yıllık takipte nüks saptanmayan hastalar tamamen iyileştiği kabul edilir^{1,26}.

2.1.7.6. Kemik iliği nakli

Her hastaya önerilmez. Allojenik kemik iliği nakli nüks eden, remisyon tedavisine yanıt alınamayan ve yüksek riskli (9-22 kromozom bozukluğu olan, remisyonuna erken dönemde girmeyen ve başlangıçta lökosit sayısı çok yüksek olan) hastalara uygulanır^{1,26}.

2.2. Antrasiklin Kardiyotoksitesisi

Çocukluk çağı lösemilerinde sağ kalım oranı arttıkça buna bağlı gelişen sekonder maligniteler kardiyotoksitesite, endokrin bozukluklar, psikomotor ve sosyal bozukluklar gibi birçok sistemi etkileyen geç dönem komplikasyonlar daha sık görülmeye başlanmıştır^{27,28}. Çocukluk çağı kanserlerine bağlı olarak gelişen özellikle geç dönem kardiyotoksitesiteye en sık olarak;

- Antrasiklin kullanımı
- Kalbi de içerecek şekilde uygulanan mediastene radyoterapi uygulanması
- Diğer kemoterapötik ajanlar
- Hedefe yönelik kullanılmaya başlanan yeni ilaçlar gösterilmiştir²⁹⁻³¹.

Çocukluk çağı akut lösemilerde kemoterapi tedavi protokollerinde antrasiklin türevi ilaçlar sık kullanılmakla birlikte, mediastene radyoterapi uygulaması ise çok

nadiren uygulanmaktadır. Allojenik kök hücre transplantasyon öncesi gibi durumlarda tüm vücut ışınlanması yapıldığından bu bölge radyoterapiye maruz kalabilmektedir ³².

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım arttıkça daha sık görülmeye başlayan geç kardiyotoksik komplikasyonların özellikle yüksek mortalite ve morbidite oranları olması nedeni ile düzenli tarama ve kardiyak görüntüleme ihtiyacı kaçınılmaz olmuştur. Birçok çalışma grubu kardiyotoksik tedavi alan hastaların, risk faktörlerine göre oluşturulmuş kardiyolojik tarama programları ile takip edilmesini önermektedir ³³ (tablo 2).

Tablo 2: Children’s Oncology Group önerilerine göre antrasiklin kullanımına bağlı geç dönem kardiyak etkilerin taranması ^

Yaş	Kalp etkilenimi olabilecek radyoterapi	Antrasiklin dozu*	Önerilen sıklık
< 1 yaş	Evet	herhangi	Her yıl
	Hayır	<200 mg/ m ²	2 yılda bir
		≥ 200 mg/m ²	Her yıl
1 - 4 yaş arası	Evet	Herhangi	Her yıl
	Hayır	<100 mg/m ²	5 yılda bir
		≥ 100 - < 300 mg/m ²	2 yılda bir
		≥ 300 mg / m ²	Her yıl
≥ 5 yıl	Evet	<300 mg/m ²	2 yılda bir
		≥ 300 mg / m ²	Her yıl
	Hayır	<200 mg/ m ²	5 yılda bir
		≥ 200 - < 300 mg/m ²	2 yılda bir
		≥ 300 mg / m ²	Her yıl

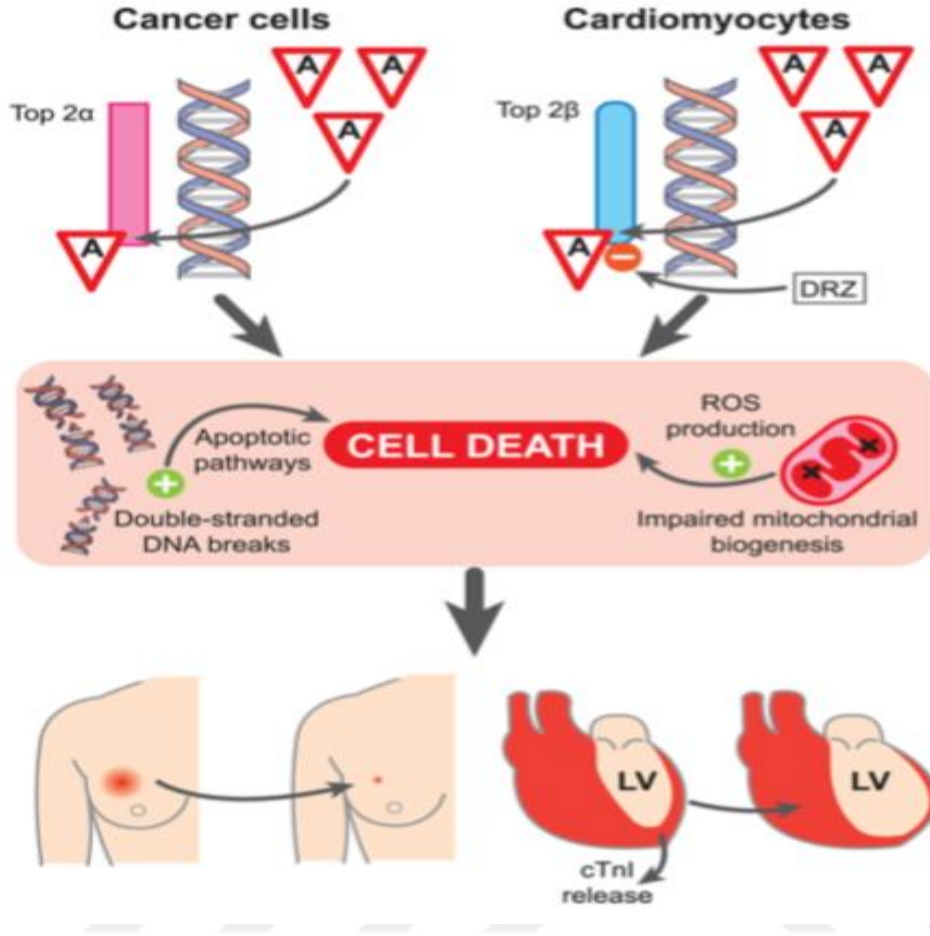
*doksorubisin eşdeğer doza göre

^ Children’s Oncology Group: Long-term follow- up guidelines for survivors of childhood, ado- lescent and young adult cancers, version 4.0. Arcadia, Ca, 2013, Children’s Oncology group. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf.

Antrasiklinler çocuklarda ve erişkinlerde birçok hematolojik kanser ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış antikanser ilaçlardır.

Antrasiklinler etkilerini;

- DNA çift heliksi arasındaki baz çiftleri arasına girerek
- Topoizomeraz -II, DNA ve RNA polimeraz, helikaz ve DNA tamir enzimlerinin enzimatik aktivitesini engelleyerek gösterirler. Bunun sonucunda kanser hücrelerinin çoğalması engellenmiş olur ^{34,35} (şekil 1).



Şekil 1: Kanser hücrelerinde antrasiklin aracılı hücre hasarı ve kardiomyositlerde ölüm mekanizması

Antrasiklinlerin kanser hücrelerine karşı terapötik etkisine Topoizomeraz 2a (Top 2 a) 'nın inhibisyonu aracılık eder. Kardiomyositlerde, Topoizomeraz 2β inhibe edilir. Her iki hücre tipinde de Topoizomeraz 2 inhibisyonu, çift sarmallı DNA kopmalarının ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun birikmesine ve hücre ölüm yollarının aktivasyonuna ve ROS birikimine neden olur. Erken kardiyak yaralanma dolaşımındaki cTnI miktarının belirlenmesi ile tespit edilebilir. DRZ (dekstrazoksan) 'nın antrasiklin kardiyotoksitesine karşı koruyucu aktivitesinin; antrasiklinlerin Top 2β'ye bağlanmasının engellenmesi yoluyla sağlandığı düşünülmektedir.

cTnI: Kardiyak Troponin I

DRZ, Dekstrazoksan;

LV: Sol ventrikül

ROS: Reaktif Oksijen artıkları

İlk nesil olarak tabir edilen ve kardiyotoksikite etkisi daha fazla olan antrasiklinler: daunorubisin ve doksorubisin ' dir. Kardiyotoksik etkileri fazla olması nedeni ile daha sonradan idarubisin, epirubisin ve mitoksanton gibi daha az kardiyotoksik olan antrasiklinler geliştirilmiştir ³⁶ (tablo 3).

Tablo 3: Antrasiklin eşdeğer dozlarının hesaplanması ^

Antrasiklin	Dönüşüm faktörü
Doksorubisin	Toplam doz (mg/m ²) x1
Daunorubisin	Toplam doz (mg/m ²) x1
Mitoksanton	Toplam doz (mg/m ²) x4
İdarubisin	Toplam doz (mg/m ²) x5
Epirubisin	Toplam doz (mg/m ²) x0,67

^ Children's Oncology Group: Long-term follow- up guidelines for survivors of childhood, ado- lescent and young adult cancers, version 4.0. Arcadia, Ca, 2013, Children's Oncology group. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf.

Daunorubisin kullanılmaya başlandıktan birkaç yıl sonrasında ilk kardiyak komplikasyonlar bildirilmeye başlanmıştır. 1979 yılında toplam kullanılan antrasiklin dozuna karşı kalp yetmezliği insidansını gösteren bir doz toksisite eğrisi oluşturuldu ve birçok çalışmada kullanılmaya başlandı. Kalp yetmezliği insidansı antrasiklin grubu ilaçlardan olan doksorubisinin kullanılan kümülatif dozlarına göre 400, 550 ve 700 mg/m² alan hastalarda sırasıyla %3, %7 ve %18 olarak bildirilmiştir. Bu yıllarda antrasiklin kümülatif dozu 550 mg/m² olarak belirlenmiş ³⁷⁻³⁹.

1984 yıllarında yayınlanan bir çalışmaya göre antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyak hasarı değerlendirmek için kardiyak biyopsi uygulanmaya başlandı ve Billingham sistemi tarafından derecelendirilen morfolojik değişiklikler yapıldı. Bu sistem, miyofiril kaybı veya vakuolizasyon derecesini kullanarak kardiyotoksisitenin ciddiyetini değerlendirmektedir. Bazı hastaların 200 mg / m² kadar düşük kümülatif bir dozla bile morfolojik değişiklikler gösterdikleri bildirilmiştir. Ancak kardiyak biyopsi, invazif olması nedeniyle mevcut uygulamada rutin olarak yapılmamaktadır ^{37,40}.

2.2.1. Patofizyoloji

Oksidatif stres sonucunda miyofibril kaybı ve miyokard hücrelerini vakuolizasyonu ortaya çıkar. Aynı zamanda, doksorubisin uygulamasının serbest radikalleri ortadan kaldıran endojen antioksidanların azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Antrasiklinler kardiyak süperoksit dismutaz ve glutatyon'u tüketir. Kalp serbest radikalleri temizleyen enzimlerden (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) fakirdir ve doksorubisin lipid peroksidasyonuna ve mitokondrial membranların yok olmasına neden olur. Sonuçta antioksidanların azalması ve serbest radikallerde artış oksidatif strese ve bunu takiben de kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişimine yol açar ⁴¹.

Dokсорubisin semikinon yapısında bir antrasiklin ilacıdır. Dokсорubisin ikincil alkol metabolitlerin aracılığı ile hücre içindeki demiri kofaktör olarak kullanarak süperoksit anyon ve süperoksit serbest radikallerin oluşumunu uyarabilirler. Bu serbest radikaller DNA moleküllerini, proteinleri ve çok sayıda fosfolipid içeren hücrel membranları hedef alırlar. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite birçok karışık mekanizma sonucunda gelişir, uzun yıllardır bu mekanizma ile ilgili çok sayıda çalışmalar olmasına rağmen hala bazı noktalar aydınlatılmamıştır. En çok kabul gören hücrel mekanizmalardan biri oksidatif stres hipotezidir ve bu hipoteze göre serbest oksijen radikalleri doğrudan kardiyak hasara neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda kalpte myofibril kaybı oluşur ve miyokard hücrelerinin vakuolizasyonu ortaya çıkar. Dokсорubisinin bunun yanında serbest radikalleri ortadan kaldıran endojen antioksidanların da azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Kalbin glutatyon (GSH) , katalaz, süperoksit dismutaz gibi detoksifiye edici maddeler yönünden fakir olması serbest radikal aracılı hasara eğilimi arttırmaktadır. Böylelikle antrasiklinler kalpte lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal membranların yok olmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda da antioksidanlar azalır, serbest radikallerde artış gözlenir, oksidatif stres başlar ve takiben kardiyomyopati ve kalp yetmezliği gelişir. ^{34,42}

Bir diğer hipotez ise antrasiklinlerin kardiyak kontraktileti düzenleyen temel yapısal proteinlerden olan 'titin' ve 'distrofin' e hasar vererek kardiyomyosit apoptoz / nekrozuna ve sarkomer disregülasyonuna neden olmasıdır. Titin proteini aynı zamanda kalpte sistolik fonksiyonun düzenlenmesi ve diyastolde sarkomerlerin istirahatinin

düzenlenmesinde görev alır. Distrofin proteininin hasarlanması ise dilate kardiyomyopati riskini arttırmaktadır ^{34,43}.

Antrasiklin grubu ilaçların kardiyotoksisite üzerinde başka etki mekanizmaları da öne sürülmektedir. Antrasiklinlerin kardiyomyositlerdeki enerji üretimini geri dönüşümsüz olarak bozarak kardiyak kontraktiliteyi olumsuz yönde etkilemesi bunlardan birisidir ^{34,44-48}.

Doksorubisin sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) kanalını aktive ederek miyositlerin içine Ca akışına neden olur ve mitokondriye verdiği zarar nedeni ile de sitoplazmik Ca tamponlanması mümkün olmamaktadır. Bunun yanında doksorubisine maruz kalan hücrelerde doksorubisinin toksik metaboliti olarak doksorubisol birikir. Biriken bu toksik metabolit;

- Mitokondrideki iyon bağımlı pompaları ve ATP sentezini
- Sarkoplazmik retikulumda Ca- Mg ATPase 'i
- Sarkolemmada Na / Ca değişimini inhibe eder.

Doksorubisin makrofajlardan tümör nekrozis faktör alfa ve monositlerden interlökin -2 salınımını uyarır. Bu sitokinlerin işlevsel miyokard reseptörleri mevcuttur ve bu nedenle dilate kardiyomyopati ile sonuçlanan kardiyotoksisiteye yol açması da ileri sürülen diğer mekanizmalar arasındadır. Sonuç olarak antrasiklinler;

- Serbest radikaller oluşturarak,
- Kalp kasılmasını sağlayan temel proteinlerin yapısını bozarak,
- Kardiyomyositlerdeki enerji üretimini geri dönüşümsüz olarak bozarak,
- Bazı büyüme faktörleri salınımını uyararak kardiyotoksisiteye neden olmaktadır

^{34,49,50}.

2.2.2. Klinik Özellikler

Antrasiklin grubu ilaçların kümülatif dozu ile kanserin tedaviye cevabı arasında yakın ilişki mevcuttur. Gereğinden düşük dozlarda antrasiklin kullanımında ise yaşam süresi ve remisyon hızı azalmaktadır. Uzun yıllardır bilinen kardiyak yan etkiler bu ilaçların tedavideki etkinliklerini azaltmakta ve bazı hastalarda kardiyak fonksiyonları tehdit etmektedir. Kardiyotoksisite sıklığı ve ağırlığı doza bağımlı olmakla beraber kümülatif doz ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bütün bu faktörlere rağmen

kardiyotoksisiteye duyarlılık hastalar arasında bireysel olarak farklılık gösterebilmektedir. En önemli klinik belirtiler:

- Asemptomatik EKG (elektokardiyogram) anormallikleri
- Hipotansiyon
- Kardiyak aritmiler
- Elektriksel ileti bozuklukları
- Myokardit
- Perikardit
- Akut myokart enfaktüsü
- Kalp yetmezliği
- Kronik dilate ve/veya restriktif kardiyomyopati.

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite tedavinin herhangi bir döneminde görülebilmekle beraber en sık ve en önemli etkiler tedavi bittikten sonra geç dönemde görülür. Maruz kalınan zaman dilimine göre aşağıdaki gibi bir sınıflandırma önerilmektedir ^{34,51}.

2.2.2.1. Akut / Subakut Kardiyotoksisite

Antrasiklin infüzyonu sırasında veya sonraki 1 hafta içerisinde görülür. %1 den daha az hastada görülmektedir. Kardiyomyosit kaybı görülmez, doz bağımsız gelişir, bu nedenle geri dönüşümlü ve geçicidir. Bu dönemde görülen kardiyotoksisite formunda: paroksizmal aritmi, perikardiyal eksuda, sol ventrikül disfonksiyonu ve ani kardiyak ölüm görülebilir ^{34,47,51}.

2.2.2.2. Erken Başlangıçlı Kronik Kardiyotoksisite

Kemoterapi tedavisinin tamamlanmasını takiben ilk bir yıl içerisinde görülür. Yaklaşık %2 hastada görülmektedir. Kardiyotoksisite ilerleyici olabilir ^{34,47,51}.

2.2.2.3. Geç Başlangıçlı Kronik İlerleyici Kardiyotoksisite

Kemoterapi tedavisinin tamamlanmasını takiben bir yıl sonrasında görülür. En sık karşılaşılan kardiyotoksisitedir. Geri dönüşümsüzdür. Kardiyomyosit kaybı görülür. Birçok hastada ilk yıllarda asemptomatik seyredebilmektedir.^{34,51,52}

Tablo 4: Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite'nin görülme zamanına göre sınıflandırılması ^

Karakteristik özellikler	Akut kardiyotoksisite	Erken başlangıçlı kronik progresif kardiyotoksisite	Geç başlangıçlı kronik progresif kardiyotoksisite
Başlangıç zamanı	Antrasiklin tedavisi alırken ve/veya ilk bir hafta içerisinde	Antrasiklin tedavisi sonrası ilk bir yıl içerisinde	Antrasiklin tedavisi bitiminden itibaren bir yıl sonrası
Risk faktörlerine bağımlı olarak gelişim	Bilinmiyor	evet*	evet*
Erişkin yaştaki klinik özellikler	Miyokardiyak kontraktilitenin geçici depresyonu	Dilate kardiyomyopati	Dilate kardiyomyopati
Çocukluk çağındaki klinik özellikler	Miyokardiyak kontraktilitenin geçici depresyonu	Restriktif kardiyomyopati ve /veya dilate kardiyomyopati	Restriktif kardiyomyopati ve /veya dilate kardiyomyopati
Süreç	Genellikle geri dönüşümlü	Progresif ilerleyici olabilir	Progresif ilerleyici olabilir

^ Children's Oncology Group: Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, version 4.0. Arcadia, Ca, 2013, Children's Oncology group. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf.

2.2.3. Risk Faktörleri

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin gelişmesinde rol sahibi olan birçok faktör gösterilmiştir. Bunlardan bazıları kanser tedavisi ile ilgili iken bazıları da hasta özellikleri ile ilgilidir. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitede rol alan risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 5: Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitede rol alan risk faktörleri ^{50,52-57}

Risk faktörleri	Özellikler
Total kümülatif doz	En önemli risk faktörüdür. Toplamda 250-300 mg/m ² 'nin üzerinde antrasiklin dozuna maruz kalanlar kardiyomiopati gelişmesi açısından büyük risk taşırlar.
Yaş	Karşılaştırılabilir kümülatif dozlar için; daha genç yaş daha yüksek kardiyotoksisiteye neden olur
Takip süresi	Daha uzun takip süresi, miyokard bozukluğunun prevalansının yükselmesine neden olur
Cinsiyet	Kadınlar, karşılaştırılabilir dozlarda, erkeklerden daha duyarlıdır
Eş zamanlı ışınlama öyküsü	Kemoterapi ile beraber bu bölgeye radyoterapi alanlarda kardiyotoksisite oranı çok yüksektir.
Antrasiklin uygulama oranı	Yüksek antrasiklin oranı ile kardiyotoksisitenin doğru orantılı olduğu düşünülmüş, ancak mevcut denemeler bunu desteklememektedir.
Diğer	- Siklofosfamid, bleomisin, vinkristin, amsacrin veya mitoksantrona eşzamanlı maruz kalma kardiyotoksisiteye yatkınlığı artırabilir. - Trisomi 21 ve siyah ırkta daha yüksek erken klinik kardiyotoksisite riski mevcuttur.

Hipertansiyon, obezite, diyabet, dislipidemi, alkol ve sigara kullanımı, sağlıklı beslenme, sedanter yaşam stili gibi normal bireylerde de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran faktörlerin varlığı da antrasiklin alan hastalarda kardiyotoksisite riskini arttırmaktadır ⁵⁷.

2.2.4. Kardiyak Toksisitenin Önlenmesi

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin önlenmesi amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların sonucunda çeşitli metodlarla kardiyotoksisitenin kısmen önlenebildiği gösterilmiştir. Antrasiklin tedavisi alan hastalarda tedavi süresince kardiyak fonksiyonların korunması adına birincil ve ikincil önlemler için çeşitli stratejiler belirlenmiştir.

Yapılan çalışmaların sonuçları değişken olmakla birlikte kardiyotoksisitenin önlenmesi için birincil stratejiler arasında; antrasiklin kümülatif dozun 240 mg/m²- 300 mg/m²'i geçmemesi önerilmektedir. Ancak düşük antrasiklin dozlarında da kardiyotoksisite gelişebileceği unutulmamalıdır ^{34,51}.

Antrasiklin tedavisinin bolus olarak verilmesi yerine, infüzyon süresinin 48- 72 saat yapılması, böylelikle ilacın maksimum serum konsantrasyonunu düşürerek kardiyoprotektif olabileceği öne sürülmüştür. Sarkom ve lenfomada etkili bir kullanım yöntemi olduğu ancak pediatrik hastalarda tam olarak kanıtlanmadığı bildirilmiştir ⁵⁸.

Birincil kardiyoprotektif önlemler arasında son yıllarda yapılan ve çalışmalarda üçüncü nesil antrasiklin olarak da bilinen 'lipozomal antrasiklin'lerin (lipozomal doksorubisin ve lipozomal daunorubisin) kullanımı öne sürülmektedir. Lipozomal formülasyon içerisindeki antrasiklin seçici olarak neoplastik hücre ve dokular tarafından alınır ve bu şekilde sağlıklı hücre ve dokular tarafından alınımı sınırlanmış olup toksisite azalır. Ancak sınır sayıda kanser çeşidi için kullanımı onaylanmıştır ⁵⁸.

Kardiyoprotektif ajan olarak son yıllarda kullanımı yaygınlaşan en önemli ajan ise Dextazoxane'dir. Demir şelatör etkisi ile kalp kası üzerinde serbest radikal oluşumunu engeller. Hodgkin lenfoma hastalarında bu ilaç kullanımına bağlı ikincil kanser sıklığında artış bildirilmiştir ^{22,59}.

Koenzim Q10, vitamin A, C ve E, karnitin, N-asetilsistein gibi ajanlar da kardiyoprotektif olarak kullanılan diğer ilaçlardır ancak etkinlikleri tam olarak kanıtlanmamıştır ^{36,55}.

Tablo 6: Kardiyoprotetktif Ajanların Değerlendirilmesi

Ajanlar	Sınıf	Mekanizma	alışma grubu
Carvedilol	β -Adrenerjik Antagonist	Serbest radikal oluşunun önlenmesi; endojen antioksidanların tükenmesinin önlenmesi	insanlar
Nebivolol	β -Adrenerjik Antagonist	Anti-apoptotik ve antioksidan zellikleri Nitrik oksit salınımının arttırılması	insanlar
Valsartan	Anjiotensin II Reseptör Blokr	Anjiotensin II aktivitesini inhibe eder	insanlar
Dexrazoksan	şelatör Ajan	Serbest radikal oluşunun önlenmesi; demire bağlanarak DNA topoizomerazı inhibe eder	insanlar
Co enzim Q10	Diyet Takviyesi	Anti- oksidan	insanlar
Karnitin	Diyet Takviyesi	Anti- oksidan: uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriye transfer eder	insanlar
N-asetilsistein	Mukolitik Ajan	Endojen antioksidan sentezinin teşviki	insanlar
Vitaminler ; A, C, E	Ara ğn Takviyesi	Anti- oksidan	insanlar / hayvan modelleri
Eritropoietin	Hormon	Apoptozisi nleme	hayvan modelleri
Bosentan	Endotelin-1 Reseptör Antagonisti	Apoptoik sinyal proteinleri ve inflamatuvar markerları (TNF - α) azaltmak	hayvan modelleri
Probucol	Lipid Düşürücü Ajan	Endojen antioksidan sentezinin teşviki	hayvan modelleri
Fluvastatin	Statinler	Anti- oksidan	hayvan modelleri
Glutasyon	Tripeptid Triol	Anti- oksidan	hayvan modelleri
Selenyum	Eser Element	Anti- oksidan, anti karsinojenik etki	hayvan modelleri
Amifostin	Sitoprotektif Ajan	Anti- oksidan,reaktif oksijen ürünlerini süpürür	hayvan modelleri
Desferoksamin	Demir şelatör Ajan	Oksijen reaktif ürünlerini üretir	hayvan modelleri
Etilen diamin tetraasetik asit	Demir şelatör Ajan	Oksijen reaktif ürünlerini üretir	hayvan modelleri

ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri, sol ventriküler disfonksiyon gelişen olgularda ard yükü azaltmak ve kalp yetmezliğine gidişi önlemek amacı ile kullanılmaktadır. ⁶⁰. Sol ventrikül disfonksiyonu gelişip enalapril başlanan ve ortalama 10 yıllık izlem süresi olan ve çocukluk ağı kanserinden sağ kalan 18 hasta üzerinde

yapılan bir çalışmada hastalarda ilk dönemde ventrikül fonksiyonlarında düzelme olduğu gözlenmiş ancak bu etkinin geçici olup yaklaşık 6-10 yıl kadar sürdüğü ve sonrasında da kalp fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Kemoterapi sonrasında oluşabilecek kardiyotoksisiteyi primer önleme konusundaki güncel öneriler özellikle yüksek riskli hastalarda dekstrazoksan kullanımı, lipozomal doksorubisin veya sürekli infüzyon tedavisi sunmaktadır.³⁷

Tablo 7: Amerikan Kalp Birliği kılavuz ilkelerine göre antasiklin ilişkili kardiyotoksisite için birincil ve ikincil korunma kriterleri ⁶¹

Klinik	Birincil koruma	Kanıt düzeyi *	Öneri sınıfı *
Yüksek risk profil	Dekstrazoksan		
	Lipozomal doksorubisin	C	II b
	Devamlı infüzyon		
Meme kanseri (metastatik >300 mg/m ²)&	Dekstrazoksan	A	I
Sarcoma β	Dekstrazoksan	A	IIa
	Devamlı infüzyon		
Yüksek risk pediatrik ALL <i>f</i>	Dekstrazoksan	A	II a
Antrasiklin alan ALL hastaları	B - blokörler, ACEI, ARB	C	II b
	İkincil koruma		
Anormal strain /sol ventrikül fonksiyonu \pm kardiyak biyomarkerların yükselmesi	B - blokörler, ACEI,ARB	B	Ia

* Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı / Amerikan Kalp Birliği kılavuz ilkelerine göre kriterler ⁶¹

& Doksorubisin (> 300 mg / m²) kullanımı gerektiren metastatik meme kanseri hastaları

β >450 mg/m² dozda doksorubisin alan hastalar

f Hastalar <12 ay veya 10 ila 18 yaş arasında; beyaz kan hücresi sayımı $\geq 50,000$ hücre / μ l; veya T hücre ALL, anterior mediastinal kitlenin varlığı veya bir beyin omurilik sıvısı örneğinde herhangi bir lenfoblast varlığı

ALL: akut lenfoblastik lösemi

LV: sol ventrikül

2.2.5. Tanı ve Takip Yöntemleri

2.2.5.1. Fizik Muayene

Kronik antrasiklin kardiyotoksitesisi diğer kalp yetersizliği nedenlerinden fizik muayene ile ayırt edilemez. Dispne, taşipne, akciğer bazal bölgelerinde krepitasyon, hepatomegali, gallop ritmi duyulması, juguler vende dolgunluk fizik muayene sırasında saptanabilecek bulgulardır ve bu bulgular saptandığında kardiyak monitorizasyon yapılması ve kalp yetmezliği tedavisi başlanması gerekmektedir

2.2.5.2. Telekardiyografi

Antrasiklin kardiyotoksitesinin saptanmasında yeri oldukça kısıtlıdır Bununla birlikte kardiyotorasik indeksin > 0.50 olması dilate kardiyomyopati yönünde bir bulgu olabilir. Herhangi bir nedene sekonder gelişmiş dilate kardiyomyopatilerde de saptanabilir.

2.2.5.3. Elektrokardiyogram (EKG)

Kardiyotoksisite izleminde EKG kullanımı uygulaması kolay, ucuz ve güvenilir olması nedeni ile tercih edilen yöntemlerden biridir. Kardiyak toksisitenin erken ve geç dönemide EKG değişiklikleri görülebilmektedir. Bunlar; sinüs taşikardisi, QT aralığında uzama, QRS amplitüdünde azalm, supraventriküler ve ventriküler ritm bozuklukları şeklinde olup akut dönemde daha sık görülebilmektedir. Akut dönemde görülen EKG değişiklikleri genelde kalıcı değildir ve tedavi sonlandırılmasını gerektirmektedir. EKG bulguları herhangi bir nedene sekonder gelişen kardiyotoksisite gelişiminde görülebileceği gibi antrasiklin kardiyotoksitesine özgül değildir.

2.2.5.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, çoğu kalp hastalıklarının takibinde önemli rol oynayan, güvenilir, invaziv olmayan, tekrarlanabilir, nisbeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğinde olan bir tekniktir. Ekokardiyografi ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanma şekli olup; kardiak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler sağlayabilen ve invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Transdüserden gönderilen ses dalgaları kalbin farklı yoğunluktaki dokulardan geçerek, dokunun özelliğine göre geri yansır. Geri yansıyan bu dalgalar, öncelikle transdüser

tarafından elektrik enerjisine dönüştürülür. Daha sonra bu dalgalar cihazın bilgisayar bölümüne iletilir ve dalgaların bilgisayara geliş zamanlarına göre birbirine eklenerek bir görüntü şeklinde ekrana yansıtılır.

2.2.5.4.1. M-mode Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin gelişiminde ilk evresi olarak adlandırılan ekokardiyografidir. Kalbin kontraksiyon esnasında yayılan dalgaların vertikal eksendeki hareketinin kaydedilmesi “M (Motion) mode ekokardiyografi” yi oluşturur. Horizontal (X) ekseni zamanı ölçer. Vertikal (Y) ekseni dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Kalp hareketli bir organdır ve kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu yöntem ile kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesi ve sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına karşın yapısal kalp anomalilerini belirlemede bu yöntem yetersiz kalmaktadır.

2.2.5.4.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayar ve titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur böylelikle buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut düzlemi olduğu için bu yönteme “İki boyutlu ekokardiyografi” denir. Böylece kardiyak yapılar hem kesitsel hem de iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde kullanılır.

2.2.5.4.3. Doppler Ekokardiyografi

Ekokardiyografi gelişiminde üçüncü evre olarak kabul edilen Doppler ekokardiyografi ile belli hızda, kısa aralıklarla (Pulsed Doppler) veya devamlı (Continuous Doppler) gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımaktadır. Geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Böylelikle ultrason dalgalarından oluşan bir kesit halinde istediğimiz bölgedeki (sample volum) kan akımı tetkik edilmiş olur. Kan akımı transdüserden uzaklaşıyorsa negatif akım trasesi, yaklaşıyorsa pozitif akım trasesi çizmektedir. Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalbin hemodinamisi hakkında çok değerli bilgiler vererek, invaziv bir

yöntem olan kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltmaktadır. Bu yöntemle iki boyutlu ekokardiyografi ve simultane EKG kombine edilerek istenilen bölgelerdeki kan akımının paterni, zamanı, velositesi (hızı) ve akselerasyonu (ivmesi) ile Bernoulli eşitliğinden yararlanılarak basınç gradiyenti belirlenebilmektedir. Böylece kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur.

Teknolojideki ilerlemeler daha sonraları kalp ve damar boşluklarındaki kan akımını siyah beyaz iki boyutlu görüntü üzerinde transduser'e yaklaşıp uzaklaşması ve özelliğine göre (laminar veya türbülant) renkli olarak görüntülemeyi (kodlamayı) sağlamıştır. Akımın yönü ve velositesine göre mavi, kırmızı ve sarı-yeşil (mozaik) renk haritalanması oluşur. Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları vb) kolayca ayırt edilebilir. Renkli akım kılavuzluğunda Pulsed veya Continuous Doppler ile daha kolay ve daha doğru akım örnekleri elde etmek mümkün olur.

2.2.5.4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonları inceler. İlk olarak 1989 da tarif edilmiştir. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisindeki yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilir ve düşük hız ve yüksek amplitüdeki duvar hareketleri filtre edilmiştir. Doku doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en az düzeye indirilerek myokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir.

Doku Doppler görüntüleme (TDI); konvansiyonel ekokardiyografi ile ilişkili bazı sınırlayıcı faktörlerin üstesinden gelen, sistolik ve diyastolik disfonksiyonları göstermede daha sensitiv ve nispeten daha yeni bir tekniktir. TDI'nın diğer avantajları ise; hacim yükleme koşullarından nispeten bağımsızdır ve konvansiyonel yöntem ile tespit edilemeyen subklinik uzun eksenli myokard disfonksiyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar.

Doku Doppler görüntüleme tekniği temelde aynı olmasına rağmen iki farklı kategoride incelenir ⁶².

1) Pulsed wave doku Doppler (PWDD):

Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece sample volüm nereye yerleştirildiyse o bölgeye aittir bu nedenle miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin incelenmesi için uygun pencere apikal penceredir. Apikal 4 boşluk 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde sol ventrikül duvarları ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri incelenebilmektedir.

2) Renkli doku Doppler (RDD):

İki boyutlu ve renkli M- mode doku Doppler olmak üzere 2 şekilde kullanılmaktadır. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerde kodlanır. Transdusere doğru hareket den dokular kırmızı, uzaklaşan kardiyak dokular mavi kodlanır. Renkli M-mode doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını göstermede kullanılır⁶³.

Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi ile iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, myokardiyal tutulumları gösteren çeşitli hastalıklarda oluşabilen diyastolik fonksiyon bozuklukları saptanabilmektedir^{63,64}.

Pulsed wave doku Doppler ile sistol sırasında ardışık iki dalga elde edilir bunlar izovolumik kontraksiyon ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır.

Diyastolde ise üç dalga kaydedilir; izovolumik relaksasyon, erken diyastolik doluşla birlikte izlenen (e') ve geç diyastolik doluşla birlikte izlenen (a') dalgalardır.

Erken diyastolde elektrokardiyografideki T dalgasından kısa bir süre sonra gelen (e') dalgası apikalde negatiftir. Erken doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle oluşan dalgadır, direkt myokardiyal relaksasyona bağlı olup ön yükten kısmen bağımsızdır.

Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (a') oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. Pasif olarak meydana gelir ve myokard relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir.

Miyokardiyal segmentlerden elde edilen PSV değerleri, segmenter sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir ⁶⁵⁻⁶⁸.

2.2.5.5. Kardiyak Kateterizasyon Yöntemleri

Kateterizasyon gibi girişimsel metotlar erken kardiyak hasarın tespitinde yeterince özgül değildir.

2.2.5.6. Biyokimyasal Belirleyiciler

2.2.5.6.1. Natriüretik Peptidler

Atrial natriüretik peptid ve beyin natriüretik peptid antrasiklin kardiyotoksisitesini belirlemek amacı ile incelenmiştir. Atrial natriüretik peptid, sol atrium basıncının yükselmesine bağlı olarak atriyumlardan salınır. Beyin natriüretik peptid ise ventrikül dilatasyonu ve duvar stresinin artmasına bağlı olarak kardiyak vetriküllerden salınır ⁶⁹.

2.2.5.6.2. Kardiyak Troponinler

Antrasiklin kardiyotoksisitesini belirlemek amacıyla araştırılan diğer belirleyiciler ise troponin -T ve troponin-I'dır. İnce filamentöz yapıda olan kontraktıl proteinler miyokarda yüksek konsantrasyonda bulunurlar ve miyokardiyal infarkt, akut miyokardit gibi miyokard hasarından sonra hızla dolaşıma salınırlar. Antrasiklin tedavisi alan hastalarda troponin - T düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur ⁶⁹.

2.2.5.7. Endomyokardiyal Biyopsi

Endomyokardiyal biyopsi ve histopatolojik inceleme antasiklin kardiyotoksisite tanılı araştırılırken oldukça duyarlı ve özgül bir yöntem olmakla birlikte invaziv bir yöntem olması ve son yıllarda non invaziv görüntüleme tekniklerinin artması nedeniyle kullanımı oldukça sınırlıdır ⁷⁰.

3. HASTALAR VE METOT

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'nde izlenen akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı almış, kemoterapi tedavisinde antrasiklin alan ve tedavisinin sonlanmasının üzerinden en az iki yıl geçen, güncel yaşı 18 yaşın altında olan, özgeçmişinde herhangi bir kardiyak hastalık hikayesi bulunmayan toplamda 35 adet hasta dahil edilmiştir.

Çalışma Eylül 2018 – Aralık 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde yapıldı. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. ALL tanılı çocukların anne/babalarından bilgilendirilmiş onam alındı.

3.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Hasta grupları

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim dalı 'nda ALL tanısı alan, tedavi protokollerinde antrasiklin tedavisi uygulanan ve tedavisinin sonlanması üzerinden en az 2 yıl geçmiş olan 35 hasta çalışmaya alındı.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim dalı 'nda 2007-2015 yılları arasında toplamda 102 adet hasta ALL tanısı alarak tedavi ve takibe başlanmıştır. Bu hastalardan 30 tanesi çalışma kriterlerine uymadığı için çalışmaya alınmamıştır. 17 tanesine ulaşılamamıştır. 4 tanesi kaybedilmiştir. Çalışma kriterlerini karşılayan ve bilgilerine ulaşılabilen hastalardan 16 tanesi şehir dışında yaşadıkları, ailevi gerekçeler veya ulaşımın zor olduğu gerekçeleri ile çalışmaya katılmak istemedikleri için çalışmaya dahil edilememiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş altında olmak
- ALL tedavisi kemoterapi protokolü bitiminden en az 2 yıl geçmiş olması

- Kemoterapi başlamadan önceki dönemlerde bilinen kardiyak hastalığının olmaması
- Hastanın tetkik edileceği gün akut enfeksiyon bulgularının olmaması.
- Hasta ve ailenin yapılacak olan tetkikleri kabul etmiş olması şeklinde idi.

Sistemik hipertansiyonu, öncesinde bilinen kalp hastalığı öyküsü olan, semptomatik kalp yetersizliği ,doğumsal kalp hastalıkları olan, ekokardiyografik ölçümler sırasında uyumlu olmadığı için yeterli görüntü alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, tanı anındaki yaşı, tanı ve tedaviye başlama yılı bilgileri kaydedildi. Tüm olgulara tam bir fizik muayene yapılarak dikkatli bir anamnez alındı.

Her hastanın kan CK-MB (kreatinin kinaz), tam kan sayımı, troponin I tetkikleri alındı, Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, deneyimli bir kardiyolog tarafından, Philips IE 33 model cihaz ve yaşa uygun tip prob kullanılarak gerçekleştirildi. Olgulardan sırt üstü ve sol yana yatmaları istenerek, transtorasik ekokardiyografi ile (uzun eksen), dört boşluk, subkostal pencerelerden ekokardiyografik inceleme yapıldı.

İki boyutlu ekokardiyografi ile sistematik değerlendirme yapıldıktan sonra konvansiyonel yöntem ile interventriküler Septum diyastolik kalınlığı (IVSd), diyastol sırasında sol ventrikül arka duvar kalınlığı (Sol VADd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (Sol VDSC), sol ventrikül sistol sonu çapı (Sol VSSÇ), deselerasyon zamanı (DT), Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE),tricuspid Annular Systolic Excursion (TAPSE), erken diyastolik mitral akım hızı (mitral E velositesi), geç diyastolik mitral akım hızı (mitral A velositesi) ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden cihazın yazılımında bulunan formüllerden sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu (% EF) ve kısalma fraksiyonu (% KF) değerleri elde edildi.

$$KF = (LVIDd - LVIDs) / LVIDd \times 100$$

$$LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$$

Doku Doppler ile mitral lateral, mitral septal ve triküspid kapaktan erken diyastolik dalga velositesi (e'), geç diyastolik dalga velositesi (a'), sistolik dalga velositesi (PSV), izovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT), izovolumik gevşeme zamanı

(IVRT) ve ejeksiyon zamanı (ET) değerleri ölçüldü. Bunu izleyerek e'/a', E/e' oranları ve myokard performans indeksi (MPI) hesaplandı.

$$\text{MPI} = (\text{IVCT} + \text{IVRT}) / \text{ET}$$

Hastalar ALL tanısı aldıktan sonra belirlenen risk gruplarına göre 3 gruba ayrılır ve kemoterapi protokollerini, risk sınıflarına uygun olarak almaktadır.

Yüksek risk grubu (HRG): Steroid tedavisine kısmi yanıt olması ve/veya 33. günde tam remisyon olmaması ve/veya t(9;22) veya t(4;11) translokasyonlarından birinin olması ile belirlenir ⁷¹.

12. haftada yüksek MRD ($\geq 10^{-3}$) olan hastalar yüksek risklidir. Prednizon profazına zayıf cevap veren hastalar da MRD' den bağımsız olarak yüksek riskli olarak kabul edilir.

Fenotip, lösemik hücre kitle tahmini, BFM risk faktörü olarak da bilinir ve tanıdaki MSS (merkezi sinir sistemi) durumu, mevcut risk sınıflandırma şemasını etkilemez. Ancak, t (9; 22) (q34; q11.2) veya t (4; 11) (q21; q23) olan hastalar, erken müdahale önlemlerinden bağımsız olarak yüksek riskli olarak kabul edilir ⁷¹.

Orta risk grubu (MRG): Yüksek risk grubunu oluşturan kriterlerden birinin olmaması, inisiyal beyaz küre sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olması ve/veya tanı yaşının < 1 yaş ya da > 6 yaş olması ve/vaya T- ALL tanısı alması ile hastalar orta risk grubu olarak sınıflandırılır ⁷¹.

Standart risk (SRG): Yüksek risk grubunu oluşturan kriterlerden birinin olmaması, inisiyal beyaz küre sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$ olması ve/veya tanı yaşının ≥ 1 yaş ya da < 6 yaş olması ve/vaya T- ALL tanısı almaması ile standart risk olarak sınıflandırılır ⁷¹.

Standart risk grubu (SRG) 10 hasta (%28.6), orta risk grubu (MRG) 22 hasta (%62,9) ve yüksek risk grubu (HRG) 3 hastadan oluşmakta idi. Hastaların hepsine IC-BFM 2000 kemoterapi protokolü uygulanmıştır.

IC-BFM 2000 kemoterapi protokolüne göre hastaların aldıkları toplam antrasiklin dozları kümülatif doz olarak belirlenen 240 mg/m² referans alınarak; < 240 mg/m² ve 240-300 mg/m² olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu 2 grubu oluşturan hastaların doku doppler ekokardiyografi incelemeleri karşılaştırıldı.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi görmüş hastalarımız antrasiklin tedavisini 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde almaktadır. Antrasiklin veriliş şekli ile ilgili hastalar arasında farklılık olmadığı için çalışmaya bu kriter dahil edilmemiştir.

Hastalarımızın hepsi risk gruplarına uygun olarak uygulanan kemoterapi protokolleri gereği siklofosfamid tedavisi almaktadır. Rutin uygulamada kemoterapi protokolü süresince siklofosfamid tedavisi, tedavinin 36. ve 64. günlerinde 1000 mg/m² olarak toplamda 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. Ancak bazen hastaların enfeksiyon, nötropeni veya sepsis gibi durumlarında 64. günde alınması gereken siklofosfamid tedavisi ertelenir. Alınan toplam siklofosfamid dozu değişmeksizin, ertelenmiş olan siklofosfamid tedavisi kemoterapi protokolünün en sonunda verilebilmektedir. Çalışmamızda hastaları siklofosfamid tedavisini alım zamanına göre 2 gruba ayırdık ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerini karşılaştırdık.

Eidem ve ark.⁷² nın 2004 yılında yayınlanmış olan çalışmasında; 1 gün – 18 yaş aralığında olan 325 sağlıklı çocuğun kardiyak görüntülemeleri yaş gruplarına göre ayrılarak detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bir çok çalışmada sağlam çocuklar ile karşılaştırma yapılırken Eidem kriterleri referans alınarak kullanılabilir. Biz de hasta grubumuzun doku Doppler ekokardiyografi parametrelerini bu çalışmadaki sağlam çocukların doku Doppler parametrelerini kontrol grubu olarak karşılaştırdık.

3.2. İstatistiksel İnceleme

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U test ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Bir evren ortalaması ile karşılaştırmalar One Sample t Test ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilecek.

4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim dalı 'nda ALL tanısı alan, tedavi protokollerinde antrasiklin tedavisi uygulanan ve tedavisinin sonlanması üzerinden en az 2 yıl geçmiş olan 35 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 18'i erkek (%51,4), 17'si kız (%48,6) ve kız/erkek oranı 17:18 idi. Çalışmaya dahil edilen en küçük hasta 6 yaşında, en büyük hasta 17 yaşında idi. Hastaların ortalama yaşı $11,0 \pm 2,9$ (5-16) idi.

Olguların ALL tanısı konuldukları ortalama yaşı $3,9 \pm 1,9$ idi.

Olguların tanı aldıktan sonraki takip süreleri ortalama $7,3 \pm 2,5$ yıl olarak saptandı. (Tablo 1)

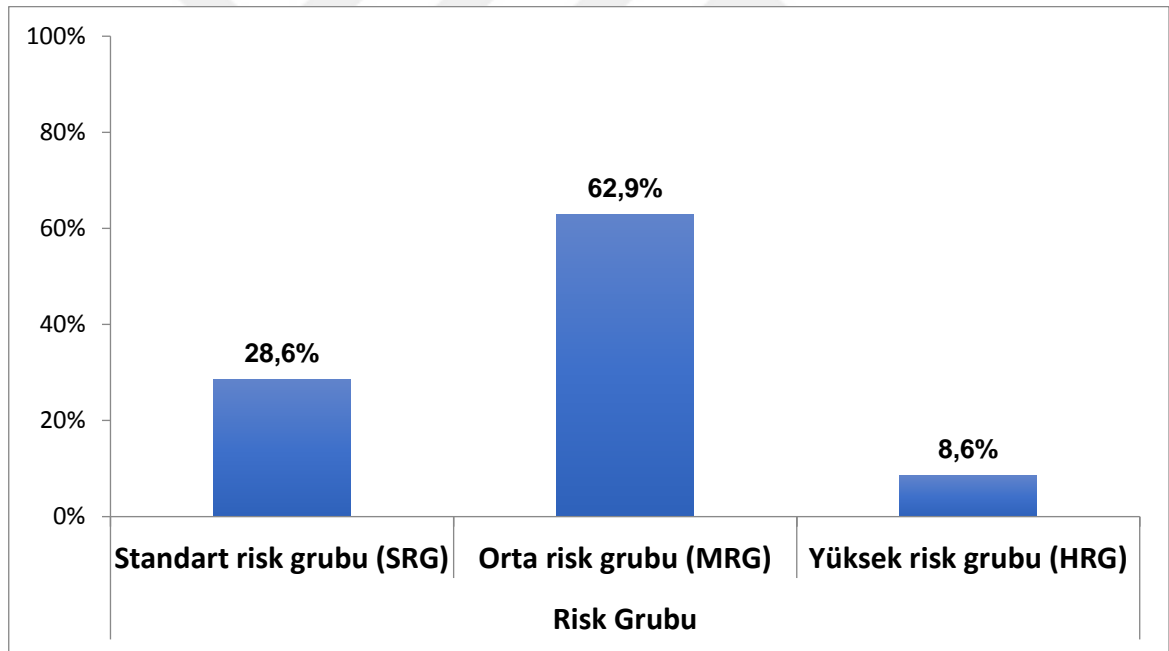
Hastaların 31'i B ALL tanısı (%88,6), 4 'ü ise T ALL (%11,4) idi. (Tablo 1)

Tablo 8: Hasta grubunun demografik bulguları

Demografik Bulgular	Sütun1	n	%
Cinsiyet			
	Erkek	18	51,4
	Kız	17	48,6
Tanı			
	B ALL	31	88,6
	T ALL	4	11,4
		Ortalama.±SD	Minimum-Maksimum
Yaş		$11,0 \pm 2,9$	(5- 16)
Tanı anında yaş		$3,9 \pm 1,9$	(2 - 9)
Takip Süresi		$7,3 \pm 2,5$	(3- 12)

Tablo 9: Hastaların aldıkları kemoterapi protokollerine göre özellikleri

Sütun1	Sütun2	n	%
Risk Grubu	Standart risk grubu (SRG)	10	28,6
	Orta risk grubu (MRG)	22	62,9
	Yüksek risk grubu (HRG)	3	8,6
Toplam antrasiklin dozu	<240 mg/m ²	12	34,3
	240 - 300 mg/m ²	23	65,7
Siklofosfamid alma zamanı	Protokole göre zamanında alanlar	20	57,1
	Protokole göre zamanından geç alanlar	15	42,9



Şekil 2: Hastaların risk gruplarına göre dağılımı

Hastaların tedavi süresince aldıkları kemoterapi protokolleri tanı aldıktan sonra belirlenen risk gruplarına uygun olarak belirlenmektedir. Standart risk grubu (SRG) 10 hasta (%28,6), orta risk grubu (MRG) 22 hasta (%62,9) ve yüksek risk grubu (HRG) 3 hastadan oluşmakta idi (Şekil2).

Risk gruplarına göre belirlenen kemoterapi protokollerinde; hastaların aldıkları toplam antrasiklin dozu <240 mg/m² olan 12 hasta (%34,3), 240- 300 mg/m² arası olan 23 hasta (%65,7) bulunmakta idi.

Siklofosfamid tedavisini kemoterapi protokolüne göre zamanında alan hasta sayısı 20 iken(%57,1), protokol sonunda alan hasta sayısı 15 (%42,9) idi (Tablo 9).

Tablo 10: Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi	Ortalama \pm SD	Minimum - Maksimum
IVSd (mm)	7,0 \pm 1,3	5--11
Sol VADd (mm)	7,3 \pm 1,4	5--12
Sol VDSç (mm)	40,0 \pm 4,7	31,2-49
Sol VSSç (mm)	25,6 \pm 3,6	18,7-33,4
EF	66,3 \pm 4,5	60-78
KF	36,1 \pm 3,9	30-47
TAPSE (mm)	21,9 \pm 3,9	16-34
MAPSE (mm)	14,6 \pm 2,4	10-19,4
Mitral E velositesi (cm/sn)	99,7 \pm 13,1	66,6-119
Mitral A velositesi (cm/sn)	63,2 \pm 11,0	49-82,9
DT (msn)	153,5 \pm 25,2	109-204

SD: Standart sapma

IVSd: İnterventriküler Septum diyastolik kalınlığı

Sol VADd : Diastolik sol ventrikül arka duvar kalınlığı,

Sol VDSç: Sol ventrikül diyastol sonu çapı,

Sol VSSç: Sol ventrikül sistol sonu çapı,

EF: Ejeksiyon fraksiyonu,

KF: Kısalma fraksiyonu,

TAPSE: Tricuspid Annular Systolic Excursion

MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion

Mitral E velositesi: Erken diyastolik mitral akım hızı,

Mitral A velositesi: Geç diyastolik mitral akım hızı

DT: Deselerasyon zamanı

Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi ölçümlerinde tüm parametreler normal değerler arasında idi. Anlamlı patolojik bir değer bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 11: Hastaların doku Doppler ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi		Ortalama.±SD	Minimum-Maksimum
Mitral lateral	e' (cm/sn)	18,5±4,0	11-29,9
	a' (cm/sn)	8,1±2,2	4,5-13
	e'/a'	2,399	
	PSV	11,0±2,3	7,0 - 16
	MPI	0,52±0,05	0,43-0,66
	E/e'	5,40±1,40	1,5-7,7
Mitral septal	e' (cm/sn)	12,1±1,8	9,1 - 18
	a' (cm/sn)	7,2±2,0	4,8-14
	e'/a'	1,745	
	PSV	8,7±1,4	6-11,1
	MPI	0,53±0,09	0,30-0,80
	E/e'	8,26±1,58	3,00-11,20
Triküspit	e' (cm/sn)	14,6±2,9	9,0 - 20
	a' (cm/sn)	10,1±2,3	5,0 - 15
	e'/a'	1,497	
	PSV	12,2±2,5	7,0 - 16
	MPI	0,56±0,08	0,34-0,70

SD: Standart sapma

e' : Erken diyastolik dalga velositesi

a' : Geç diyastolik dalga velositesi

PSV: Pik sistolik velositesi

MPI: Miyokard performans indeksi

Tablo 12: Hastaların kan parametre bulguları

<i>Kan Değerleri</i>	Ort.±SD	Min-Maks
CK-MB	30,0±5,5	21-43
TROPONİN I	0,004±0,002	0,003-0,012

Hastaların çalışılan kan parametrelerinde troponin I değerleri ortalama 0,004±0,002 ve CK-MB değerleri ortalama 30,0±5,5 idi. Patolojik bir değer saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubu konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

KONVANSİYONEL EKO	Yaş	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Sol VDSç (mm)				
	6-9 y	37,8±4,6	39 ± 4,0	0,416
	10-13y	41,3±4,2	43 ± 4,0	0,125
	14-18y	41,4±4,1	47 ± 4,0	0,012
Sol VSSç (mm)				
	6-9y	23,8±3,8	24 ± 3,0	0,878
	10-13y	26,6±3,5	27 ± 3,0	0,675
	14-18y	26,3±2,3	30 ± 4,0	0,005
KF (%)				
	6-9y	37,1±4,3	37.4±3.8	0,815
	10-13y	35,6±3,1	37.3±4.2	0,041
	14-18y	36,3±5,4	36.4±4.3	0,962
Sol VADd				
	6-9y	0,69±0,11	0.7±0.1	0,737
	10-13y	0,72±0,12	0.8±0.1	0,018
	14-18y	0,82±0,18	0.9±0.2	0,299
Sol VADSd				
	6-9y	1,05±0,53	0.8± 0.1?	0,167
	10-13y	1,07±0,20	0.8±0.2	<0,001
	14-18y	1,16±0,22	1.0±0.2	0,106

Sol VDSç: Sol ventrikül diastol sonu çapı

Sol VSSç: Sol ventrikül sistol sonu çapı

KF: Kısılma fraksiyonu

Sol VADd: Sol ventrikül diastolde arka duvar kalınlığı

Sol VADSs: Sol ventrikül sistolde arka duvar kalınlığı

Hasta grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları yaş gruplarına göre gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 10-13 yaş grubunun kısılma fraksiyonu (KF) ortalamaları, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Hasta grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları yaş gruplarına göre gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 10-13 yaş grubu Sol VADs (mm) ortalamaları, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubu doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Doku Doppler ekokardiyografi	Yaş	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Mitral e'				
	6-9 y	100,8±12,1	94.4±14.8	0,131
	10-13y	97,6±13,2	94.5±16.0	0,347
	14-18y	102,3±15,9	90.3±17.8	0,094
Mitral a'				
	6-9 y	62,7±8,9	49.4±12.5?	0,001
	10-13y	64,8±12,2	49.5±13.8	<0,001
	14-18y	60,1±12,1	45.5±13.2	0,019
Mitral e' / a'				
	6-9 y	1,58±0,27	1.99±0.51?	0,001
	10-13y	1,63±0,54	2.02±0.58	0,001
	14-18y	1,88±0,47	2.13±0.65	0,199
Mitral PSV				
	6-9 y	10,2±2,3	9,5±2,1	0,341
	10-13y	11,1±2,3	10,8±2,9	0,539
	14-18y	12,1±2,3	12,3±2,9	0,822
Triküspit e'				
	6-9 y	15,3±2,6	16,5±3,0	0,152
	10-13y	14,7±3,4	16,5±3,1	0,049
	14-18y	13,2±1,6	16,7±2,8	0,001
Triküspit a'				
	6-9 y	10,5±2,2	9,8±2,7	0,332
	10-13y	10,2±2,2	10,3±3,4	0,82
	14-18y	9,3±2,8	10,1±2,6	0,449
Triküspit e'/a'				
	6-9 y	1,50±0,39	1,69	0,134
	10-13y	1,48±0,37	1,6	0,214
	14-18y	1,13±1,2	1,42±1,3	0,014
Triküspit PSV				
	6-9 y	13,5±1,7	13,4±2,0	0,824
	10-13y	11,9±2,8	13,9±2,4	0,009
	14-18y	11,3±2,2	14,2±2,3	0,014

Mitral e' : Mitral erken diyastolik dalga velositesi, Mitral a' : Mitral geç diyastolik dalga velositesi, PSV: Pik sistolik velositesi

Hasta grubunun doku Doppler ekokardiyografi bulguları kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldığında;

- 1) 10-13 yaş aralığındaki olguların mitral e'/a' ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,001).

- 2) 10-13 yaş aralığındaki olguların triküspit e', ve triküspit PSV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,049, p=0,009)
- 3) 14-18 yaş aralığındaki olguların triküspit e' ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p= 0,001).
- 4) 14-18 yaş aralığındaki olguların triküspit e'/a' ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p= 0,014).
- 5) 14-18 yaş aralığındaki olguların triküspit PSV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p= 0,014).



Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi myokard performans indeksi değerlerinin karşılaştırılması

Ekokardiyografik parametreler	Yaş	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Sol ventrikül MPI				
	6 -9 y	0,51±0,06	0.32±0.06	<0,001
	10 -13 y	0,53±0,05	0.34±0.06	<0,001
	14-18 y	0,52±0,03	0.34±0.88	<0,001
Sağ ventrikül MPI				
	6 -9 y	0,54±0,09	0.29±0.08	<0,001
	10 -13 y	0,58±0,06	0.28±0.08	<0,001
	14-18 y	0,52±0,10	0.29±0.08	<0,001

Sol ventrikül MPI: Sol ventrikül myokard performans indeksi

Sağ ventrikül MPI: Sağ ventrikül myokard performans indeksi

Sol ventrikül MPI ve sağ ventrikül MPI değerleri tüm yaş grupları ve tüm vakaların ortalamaları Eidem alışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($P<0.001$ $P<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 16: Hastaların cinsiyet faktörünün doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi

Cinsiyet							
Erkek (n=18)				Kız (n=17)			
	Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median	Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median	p
DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI							
MİTRAL LATERAL							
e'	18,8±4,0	11-29,9	18,8	18,3±4,1	11--25	19	0,708
a'	8,1±1,8	5--12	7,8	8,2±2,6	4,5-13	8	0,888
e'/a'	2,40±0,57	1,37-3,50	2,5	2,40±0,84	1,62-4,62	2,21	0,979
PSV	11,3±2,1	8--16	10,7	10,8±2,6	7--16	10,3	0,5
MPI	0,52±0,04	0,43-0,63	0,51	0,52±0,06	0,46-0,66	0,5	0,415
E/e'	5,44±1,48	1,50-7,60	5,6	5,36±1,38	1,76-7,70	5,5	0,873
MİTRAL SEPTAL							
e'	11,9±1,5	9,1-15	11,9	12,2±2,0	9,65-18	12,2	0,588
a'	6,9±1,6	4,80-11	6,8	7,5±2,3	5--14	7,24	0,477
e'/a'	1,78±0,37	1,26-2,44	1,76	1,71±0,36	1,18-2,46	1,68	0,612
PSV	8,6±1,3	6,7-10,5	8,1	8,9±1,5	6-11,1	9	0,578
MPI	0,54±0,07	0,4-0,69	0,54	0,53±0,11	0,30-0,80	0,52	0,953
E/ e'	8,22±1,93	3,0-11,2	8,45	8,29±1,20	6,20-10,10	8,35	0,902
TRİKÜSPİT KAPAK							
e'	14,3±2,4	10,4-19,0	14	15,0±3,4	9--20	15	0,472
a'	10,4±2,2	5,00-13,4	11	9,8±2,4	5--15	9,5	0,455
e'/a'	1,42±0,35	1,08-2,48	1,34	1,58±0,41	1,08-2,58	1,54	0,161
PSV	12,7±2,2	8,3-16	12,8	11,7±2,8	7--16	12	0,288
MPI	0,56±0,08	0,42-0,70	0,56	0,56±0,09	0,34-0,66	0,58	0,933

Ort: Ortalama,

SD: Standart sapma

e' : Erken diyastolik dalga velositesi

a' : Geç diyastolik dalga velositesi

PSV: Pik sistolik velositesi

MPI: Miyokard performans indeksi

Doku Doppler ekokardiyografi incelenmesinde tüm hastaların değerleri erkek cinsiyet ve kız cinsiyet olarak ayrıldı. 2 grup arasında karşılaştırma yapıldığında doku Doppler ekokardiyografi incelemesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 17: Hastaların cinsiyet faktörünün konvansiyonel ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi

	ERKEK (n:18)			KIZ (n:17)			
KONVANSİYONEL EKO							
	Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median	Ort.±SD	Minimum-maksimum	Median	p
Septum kalınlığı - sistol	9,5±2,0	5,5-13	10	8,7±1,6	5,9-12,8	8,4	0,171
Septum kalınlığı - diyastol	7,4±1,5	5--11	7,1	6,7±1,1	5,5-8,8	6,5	0,14
Sol VADd	10,5±2,4	6--15	10	10,9±4,1	7--25	9,9	0,711
Sol VADs	7,5±1,7	5,1-12	7,6	7,0±1,1	5-9,1	6,9	0,344
Sol VDSÇ	42,0±4,4	33-49	41,7	37,9±4,2	31,2-44	37	0,008
Sol VSSÇ	26,6±3,6	18,9-33,4	26,5	24,5±3,2	18,7-29,3	25	0,081
EF	66,4±5,0	60-78	65,5	66,1±4,0	61,2-75	66	0,867
KF	36,6±4,4	30-47	35,5	35,6±3,3	30-43	36	0,457
MAPSE	15,4±1,9	12-19,4	15,3	13,8±2,7	10--18	14	0,039
TAPSE	23,1±4,3	17-34	22	20,7±3,1	16-26,9	20	0,074
MİTRAL							
E/A	1,76±0,57	1,10-3,50	1,6	1,57±0,28	1,20-2,30	1,5	0,417
DT	151,8±27,4	109-204	146	155,4±23,2	110-196	155	0,686
E	99,2±11,5	66,6-115	100,4	100,4±15,0	75-119	99	0,786
A	62,4±10,6	49-81	62,6	64,1±11,6	49-82,9	63	0,729

Sol VADd :Sol ventrikül diyastol arka duvar kalınlığı

Sol VADs : Sol ventrikül sistol arka duvar kalınlığı

Sol VDSÇ : Sol ventrikül diyastol sonu çap

Sol VSSÇ : Sol ventrikül sistol sonu çap

MAPSE : Mitral Annular Plane Systolic Excursion

TAPSE : Tricuspid Annular Systolic Excursion

Mitral E velositesi : Erken diyastolik mitral akım hızı

Mitral A velositesi : Geç diyastolik mitral akım hızı

DT : Deselerasyon zamanı

Konvansiyonel ekokardiyografi değerlendirmesinde tüm hastaların değerleri erkek cinsiyet ve kız cinsiyet olarak gruplandırıldı. Bu iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında; MAPSE ortalamaları kız cinsiyette, erkek cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,039) (Tablo 17).

Tablo 18: Hastaların verilen antrasiklin dozu ile doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması

Toplam Antrasiklin Dozu							
< 240 mg/m ² (n=12)				240 – 300 mg/m ² (n=23)			
	Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median	Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median	p
DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI							
MİTRAL LATERAL							
e'	18,8±4,9	11-29,9	19	18,4±3,5	11--25	18,5	0,766
a'	8,9±2,6	4,5-13	8,3	7,7±1,9	5-11,1	7,8	0,102
e'/a'	2,24±0,87	1,37-4,62	2,08	2,49±0,60	1,42-3,50	2,5	0,324
PSV	11,2±2,6	8--16	10,2	10,9±2,2	7-14,9	10,7	0,756
MPI	0,53±0,04	0,48-0,63	0,52	0,52±0,05	0,43-0,66	0,51	0,255
E/e'	5,04±1,45	1,50-7,55	5,25	5,59±1,39	1,76-7,70	5,6	0,276
MİTRAL SEPTAL							
e'	12,2±2,3	9,65-18	12,2	12,0±1,4	9,1-15	12	0,761
a'	7,8±2,4	5,40-14	7,1	6,9±1,6	4,8-11	6,9	0,375
e'/a'	1,64±0,40	1,18-2,46	1,59	1,80±0,33	1,35-2,44	1,69	0,221
PSV	9,1±1,2	7-10,5	9,5	8,5±1,4	6-11,1	8,1	0,261
MPI	0,53±0,10	0,30-0,63	0,54	0,54±0,08	0,40-0,80	0,53	0,864
E/ e'	7,85±2,15	3-11,2	7,7	8,47±1,20	6,2-10,1	8,7	0,293
TRİKÜSPİT KAPAK							
e'	15,3±2,8	10,6-20	14,5	14,3±3,0	9--20	14,9	0,333
a'	10,9±2,2	7,35-15	11,4	9,7±2,3	5-13,4	10	0,142
e'/a'	1,46±0,45	1,08-2,58	1,34	1,52±0,36	1,12-2,48	1,4	0,33
PSV	13,1±2,3	8,8-16,0	13	11,8±2,5	7--16	11,5	0,205
MPI	0,57±0,09	0,34-0,7	0,58	0,56±0,07	0,41-0,66	0,57	0,615

Ort: Ortalama,

SD: Standart sapma

e' : Erken diyastolik dalga velositesi

a': Geç diyastolik dalga velositesi

PSV: Pik sistolik velositesi

MPI: Miyokard performans indeksi

Kemoterapi protokolü süresince hastaların aldıkları toplam antrasiklin dozuna göre <240 mg/m² ve 240-300 mg/m² olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu 2 grubun doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmesi kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 19: Hastaların tanı anındaki yaşı ile doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Tanı Anında Yaş							
< 4 yaş (n=17)				4-10 yaş (n=18)			
Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median		Ort.±SD	Minimum-Maksimum	Median	p
DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI							
MİTRAL LATERAL							
e'	18,9±4,2	11-29,9	19	18,2±3,8	11--25	18,55	0,603
a'	8,5±2,6	4,5-13	8	7,7±1,6	5-11,1	7,65	0,3
e'/a'	2,39±0,82	1,37-4,62	2,29	2,41±0,59	1,62-3,50	2,42	0,931
PSV	11,3±2,2	8--16	10,6	10,8±2,4	7-14,9	10,6	0,567
MPI	0,53±0,05	0,48-0,66	0,52	0,51±0,05	0,43-0,65	0,51	0,282
E/e'	5,23±1,29	1,50-7,55	5,5	5,56±1,54	1,76-7,70	5,8	0,496
MİTRAL SEPTAL							
e'	12,6±2,0	9,65-18	12,2	11,5±1,4	9,1-13,8	11,55	0,082
a'	7,6±2,5	May.14	7	6,7±1,1	4,8-8,7	6,9	0,181
e'/a'	1,75±0,44	1,18-2,46	1,69	1,74±0,27	1,35-2,41	1,72	0,955
PSV	8,9±1,5	6-10,5	9,1	8,6±1,3	6,6-11,1	8,1	0,539
MPI	0,52±0,09	0,30-0,63	0,52	0,55±0,08	0,44-0,80	0,54	0,219
E/ e'	7,75±1,74	3-10,1	7,85	8,76±1,27	6,20-11,20	9	0,071
TRİKÜSPİT KAPAK							
e'	15,1±2,9	9--20	15	14,1±2,9	9--20	14,85	0,296
a'	10,9±2,0	7,35-15	10,7	9,4±2,3	5-12,3	10	0,052
e'/a'	1,43±0,39	1,08-2,58	1,33	1,56±0,38	1,21-2,48	1,41	0,316
PSV	13,2±2,2	8,8-16	13	11,4±2,5	7--16	11,25	0,045
MPI	0,57±0,09	0,34-0,70	0,58	0,55±0,07	0,41-0,66	0,56	0,536

Ort: Ortalama,

SD: Standart sapma

e' : Erken diyastolik dalga velositesi

a' : Geç diyastolik dalga velositesi

PSV: PİK sistolik velositesi

MPI: Miyokard performans indeksi

Hastalar All tanısı aldıkları yaşa göre <4 yaş ve 4 -10 yaş arasında tanı alanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. ALL tanısı alan en küçük hasta 2 yaşında, en büyük hasta ise 8,5 yaşında idi. Bu iki grubun doku Doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 20: Siklofosfamid tedavisi alm zamanına göre hastaların doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Siklofosfamid Tedavisi alm zamanı							
Protokole uygun zamanda alanlar (n=20)				Protokol sonunda alanlar (n=15)			
	Ortalama.±SD	Minimum-Maksimum	Median	Ortalama±SD	Minimum-Maksimum	Median	p
DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI							
MİTRAL LATERAL							
e'	18,8±4,5	11-29,9	18,8	18,2±3,3	13-23	19	0,716
a'	7,9±2,4	4,5-13	7,7	8,4±1,9	5,8-12,3	8	0,569
e'/a'	2,52±0,80	1,37-4,62	2,65	2,24±0,53	1,58-3,50	2,23	0,261
PSV	11,5±2,6	8--16	10,7	10,5±1,9	7-14,9	10,5	0,202
MPI	0,52±0,05	0,46-0,65	0,51	0,52±0,05	0,43-0,66	0,51	0,591
E/e'	5,60±1,41	1,5-7,6	5,6	5,14±1,42	1,76-7,70	5,3	0,341
MİTRAL SEPTAL							
e'	12,4±1,9	10--18	12,2	11,6±1,6	9,1-14,6	11,3	0,175
a'	7,0±2,2	5--14	6,7	7,4±1,7	4,8-10,7	7,35	0,177
e'/a'	1,86±0,36	1,28-2,46	1,85	1,60±0,31	1,18-2,41	1,58	0,033
PSV	8,7±1,5	6--11	8,4	8,7±1,2	6,6-10,3	8,75	0,953
MPI	0,51±0,07	0,30-0,63	0,53	0,56±0,10	0,44-0,80	0,54	0,106
E/ e'	8,0±1,7	3--10	8,2	8,7±1,4	6,7-11,2	9,1	0,249
TRİKÜSPİT KAPAK							
e'	15,1±3,1	9--20	15	14,0±2,6	10,4-20	14	0,287
a'	10,4±2,6	5--15	11	9,72±1,75	7--12	10	0,418
e'/a'	1,53,0,47	1,08-2,6	1,3	1,46±0,25	1,08-2,1	1,41	0,594
PSV	12,5±2,1	7-15,5	12,5	11,9±3,0	8--16	12,5	0,571
MPI	0,56±0,09	0,34-0,7	0,6	0,57±0,56	0,41-0,66	0,58	0,991

SD: Standart sapma

e' : Erken diyastolik dalga velositesi

a' : Geç diyastolik dalga velositesi

PSV: Pik sistolik velositesi

MPI: Miyokard performans indeksi

Siklofosfamid tedavisini rutin olarak protokole uygun zamanda alan ve protokol sonuna ertelenerek alan hastaların doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmeleri karşılaştırıldı. Siklofosfamid tedavisini protokol sonunda alan hastaların mitral septal e'/a' ortalaması, siklofosfamid tedavisini protokole uygun olarak hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,033) (Tablo 20).

Tablo 21: Hastaların takip süresinin doku Doppler ekokardiyografi parametreleri ile incelenmesi ve karşılaştırılması

Takip Süresi										
2-5 yıl (n=8)			6-9 yıl (n=20)			10 yıl ve üstü (n=7)			p	
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	p
DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI										
MİTRAL LATERAL										
e'	17,2±4,3	11--23	17,55	19,5±3,8	13,5-29,9	19,3	17,4±3,9	11-22,9	18,2	0,286
a'	8,4±2,7	5--13	8	7,8±2,1	4,5-12,3	7,8	8,6±2,1	6,8-12	8	0,684
e'/a'	2,14±0,55	1,62-2,87	1,93	2,61±0,74	1,42-4,62	2,475	2,09±0,61	1,37-2,77	1,92	0,123
PSV	10,8±3,1	8--16	10,1	11,0±2,2	7--16	10,4	11,5±2,0	9,76-14,9	10,7	0,826
MPI	0,55±0,07	0,47-0,66	0,52	0,51±0,05	0,43-0,63	0,5	0,52±0,02	0,49-0,55	0,52	0,262
E/e'	5,77±0,96	4,22-7,4	5,65	5,3±1,4	1,5-7,7	5,2	5,4±1,8	1,76-7,55	5,9	0,726
MİTRAL SEPTAL										
e'	12,3±2,7	10--18	11,5	12,2±1,5	9,1-15	12,2	11,4±1,2	9,65-13	11,5	0,587
a'	7,9±2,9	5--14	7,2	6,80±1,77	4,8-11	6,49	7,4±0,8	6,5-8,9	7,35	0,339
e'/a'	1,62±0,27	1,28-2	1,6	1,86±0,39	1,18-2,46	1,805	1,56±0,24	1,26-1,9	1,58	0,081
PSV	8,9±1,2	7,46-11	8,5	8,3±1,3*	6-10,5	8	9,9±1,0	8,1-11,1	10,1	0,029
MPI	0,52±0,07	0,4-0,61	0,52	0,54±0,10	0,3-0,8	0,535	0,53±0,06	0,44-0,62	0,54	0,759
E/ e'	8,2±1,4	6,2-10,1	8	8,0±1,8	3-11,2	8,25	9,1±1,2	7-10,1	9,5	0,321
TRİKÜSPİT KAPAK										
e'	14,0±3,3	9--18	14,95	15,2±3,1	9--20	15	13,6±0,9	12,4-15	13,9	0,376
a'	10,0±3,0	5--15	10,2	10,3±2,0	7-13,4	10,5	9,6±2,7	5--12	10	0,797
e'/a'	1,45±0,23	1,15-1,8	1,475	1,51±0,42	1,08-2,58	1,34	1,52±0,48	1,08-2,48	1,4	0,951
PSV	13,0±3,1	7--16	14	11,9±2,4	8,3-16	11,5	12,4±2,4	8-15,7	12,9	0,615
MPI	0,57±0,06	0,5-0,66	0,57	0,56±0,09	0,34-0,7	0,575	0,56±0,09	0,41-0,66	0,58	0,922

Ort: Ortalama,

SD: Standart sapma

e' : Erken diyastolik dalga velositesi

a' : Geç diyastolik dalga velositesi

PSV: Pik sistolik velositesi

MPI: Miyokard performans indeksi

Hastaların toplam takip süreleri 2-5 yıl, 6-9 yıl ve 10 yıl üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Doku Doppler ekokardiyografi parametreleri değerlendirilerek toplam takip süreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

5. TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemnin Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı her 100.000 beyaz çocuktan 3-4'ü, her yıl ise ortalama 2500- 3000 çocuk olarak bildirilmektedir. ^{1,73} Ülkemizde ise akut lenfoblastik lösemilerin 0-14 yaşları arasındaki insidansı 41,4/100.000 olarak bildirilmiştir ⁷¹

Günümüzde kanser tedavisinde erken tanı ve etkili kemoteropötiklerin kullanımı sayesinde sağ kalım oranlarında belirgin artış gözlenmiştir. Ancak sağ kalımdaki bu artışla birlikte ilaçlara bağlı yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Çocukluk çağı kanser hastalarında en sık kullanılan ilaçlardan birisi de antrasiklin grubu ilaçlardır. Bu ilaçların en önemli yan etkisi ise kardiyotoksisitedir ^{30,51,74,75}.

Antrasiklinler çocuklarda ve erişkinlerde birçok hematolojik kanser ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış anti-kanser ilaçlardır ^{36,51,76,77}. Antrasiklinlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki toksik etkisi, doğrudan kardiyomiyositlerin kaybolmasına, kalp kası kasılmalarının azalmasına ve mikro damar yapısının zarar görmesine neden olur. Ayrıca, kardiyak progenitör hücrelerini ve fibroblastları da etkileyerek, zaten zayıflamış olan kalbin iyileşmesini zorlaştırır ^{34,36,51,77,78}. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite sıklığı ve ağırlığı çeşitli risk faktörlerine bağlıdır. En önemli klinik belirtiler arasında; kardiyak aritmiler, myokardit, perikardit, kronik dilate ve / veya restriktif kardiyomyopati, akut myokard infarktüsü sayılabilir ^{34,51}. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin gelişme riskini belirleyen bir çok faktör tanımlanmıştır. Tedaviye başlama yaşının daha genç olması, takip süresinin uzun olması, kadın cinsiyet, eş zamanlı mediastene radyoterapi alma öyküsü olması, antrasiklin tedavisinin otuz dakikadan daha kısa sürede veya bolus olarak intravenöz verilmesi, antrasiklin tedavisine ek olarak siklofosamid, bleomisin mitoksanon gibi ilaçlara eş zamanlı maruz kalma, trizomi 21 veya siyah ırk gibi faktörlerin antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite riskini arttırdığı bildirilmektedir. Total kümülatif antrasiklin dozu ise en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir ^{30,51,52,55,57,74,75,79}. Kardiyotoksisite akut lenfoblastik lösemi tedavisinin herhangi bir döneminde görülebilmektedir. Antrasiklin tedavisi sırasında veya sonraki bir hafta içerisinde kardiyotoksisite görülmesi akut /subakut kardiyotoksisite olarak adlandırılır, doz bağımsız gelişir ve etkileri geri dönüşümlüdür. Antrasiklin tedavisinin tamamlanmasını takiben ilk bir yıl içerisinde

kardiyotoksisite görülmesi erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite olarak adlandırılır ve ilerleyici olabilmektedir. En sık karşılaşılan ve birçok hastada ilk yıllarda asemptomatik olarak da seyredabilen bu nedenle geç tanı alabilen, tedavi bitiminden en az bir yıl sonrasında kardiyotoksisite görülmesi ise geç başlangıçlı kronik ilerleyici kardiyotoksisite olarak adlandırılır. Bu dönemde oluşan kardiyak etkiler geri dönüşümsüzdür. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitede en sık ve en önemli etkiler tedavi bittikten en az bir yıl sonra geç dönemde görülmektedir. Biz de bu çalışmamızla en sık ve en önemli etkilerin görüldüğü, geç dönem kardiyotoksisiteyi çeşitli kardiyak yöntemler ile incelemek istedik ^{34,46,47,52,76}.

Son yıllarda kardiyak görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ile birlikte antrasiklin kardiyotoksisite insidansının daha önceki yıllarda tahmin edilenden daha yüksek olduğu farkedilmiştir. Total kümülatif antrasiklin dozunun kardiyotoksisite insidansını oluşturan risk faktörleri arasında çok önemli rolünün olduğu bilinmekte ve yıllar içinde bu kümülatif doz tanımı değişmektedir.

Schwartz ve ark.⁸⁰'nin 1987 yılında yayınladıkları çalışmaya göre antrasiklin grubu ilaç alan 1487 hasta incelemiş ve konjestif kalp yetmezliğini oluşturan kümülatif dozu 75-1095 mg/m² arasında değişen aralıklarda bulmuşlardır ⁸⁰.

Swain ve ark.⁸¹'nin 2003 yılında yayınlanmış olan ve yetişkinler üzerinde yaptığı bir çalışmada kalp yetmezliği insidansı şu şekilde sıralanmıştır: Total antrasiklin kümülatif doz 400 mg/m² olduğunda kalp yetmezliği insidansı %3-5, kümülatif doz 550 mg/m² olduğunda kalp yetmezliği insidansı %7, kümülatif doz 700 mg/m² olduğunda bu riskin %18'lere ulaştığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre kümülatif antrasiklin dozu 450 mg/m² olarak belirlenmiş idi. Kremer ve ark.⁸²'nin yine aynı yıllarda yayınladığı, çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise kalp yetmezliği insidansı total kümülatif antrasiklin dozu >300 mg/m² üzerinde olanların, antrasiklin dozu <300 mg/m² olanlara kıyasla 11 kat daha fazla arttığı saptanmıştır. Yine aynı grubun daha sonraki yıllarda yayınladıkları genişletilmiş kohort çalışmasında ise kümülatif antrasiklin dozu 300 mg/m² nin üzerine çıktığında kalp yetmezliği insidansı 20 yılda %9.8 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlara göre 300 mg/m² 'nin üzerinde antrasiklin alan her 10 çocuktan birinin 20 yıl sonra kalp yetmezliği gelişebileceği düşünülmektedir ^{52,81,82}.

2015 yılından yayınlanan literatüre göre kümülatif doz aralığı 250 – 300 mg/m² 'nin üzerinde antrasikline maruz kalan hastalar kardiyotoksisite açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar. Günümüzde antrasiklin total kümülatif doz aralığı olarak bu değerler referans alınmaktadır. ^{34,35,83,84}. Kliniğimizde bunlar göz alınarak tedavi görmüş ve çalışmamıza katılmış olan hastalarımızın tümü bu kümülatif doz aralığında antrasiklin tedavisi almışlardır.

Antrasiklin kardiyotoksitesinin sık görülmesi ve ilk bir hafta (akut kardiyotoksisite) dışında geri dönüşümsüz olması, kardiyak tanı ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilirliğini ve önemini arttırmaktadır. Ekokardiyografi, kemoterapi başlanmasından önce, kemoterapi sırasında ve sonrasında kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Kolayca kullanılabilir, ucuz, invaziv olmayan ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir ⁸⁵⁻⁸⁷. Hastaların takipleri sırasında, elektrokardiyogram veya kalp enzimlerinin kullanımı ise genellikle erken dönem kardiyak etkileri tespit etmek amaçlı olabilmektedir. Bu yöntemler de nispeten ucuz, güvenilir olması nedeni ile sıklıkla tercih edilir ^{85,87}.

Biz de çalışmamızda çeşitli ekokardiyografi yöntemlerini kullanarak hastalarımıza uygulanan antrasiklin tedavisinin geç dönem kardiyak etkilerini inceledik.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde;

Yaş faktörünün akut lenfoblastik lösemi prognozunda önemli bir belirleyici faktör olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Ward ve ark.⁵ nın 2014 yılında yayınladığı, çocuk ve adolesan hastalarda ALL için prognostik faktörlerin incelendiği çalışmada,1975 -2010 yılları arasında yayınlanan 9 SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (Amerika Birleşik Devletleri Kanseri İstatistik Tarama Verileri) analizinde 0-14 yaş arası 2670 çocuk ve 410 adolesan hastanın verileri incelenmiş ve 2-4 yaşları arasında ALL insidansının arttığı saptanmıştır ⁵.

Siegel ve ark. ⁸⁸ nın 2017 yılında yayınladığı pediyatrik hastalarda ALL için epidemiyolojik faktörlerin incelendiği çalışmada, 2001-2014 yılları arasında toplam 38,136 yeni ALL tanısı almış hastaları incelemiştir. Bu çalışmaya göre ALL en sık 1-4 yaş arasında, erkeklerde kadın cinsiyete oranla daha fazla görüldüğünü belirtmiştir. Etnik gruplar incelendiğinde en çok hispanik kökenli hastalarda, ikincil olarak hispanik olmayan beyaz ırktaki hastalarda görüldüğünü belirtmiştir ⁸⁸.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $3,9 \pm 1,9$ olarak saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

Ward ve ark.⁵⁴'nin 2014 yılında yayınlanan yine aynı çalışmasında ALL'nin erkek hastalarda kız hastalardan daha sık görüldüğü belirtilmiştir.

Çalışmamızda erkek hastaların oranı %51,4, kız hastaların oranı ise %48,6 bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Hastalar kanser tanısı aldıktan sonra kemoterapiye bağlı gelişen kardiyotoksitesinin belirlenmesinde troponin değerleri de kullanılabilir. Troponin düzeylerinde meydana gelen artış kardiyomyosit apoptozisini ve myofibril yıkımını değerlendirebilir. Bununla birlikte kardiyotoksiteyi ve majör kardiyovasküler olayları öngörebilir. Bugüne kadar kardiyak troponinler üzerinde yayınlanan çalışmalar daha çok erken başlangıçlı kardiyotoksiteyi öngörmede kullanılmıştır. Antrasiklin ilişkili kardiyotoksitenin tanısı için geç dönemde bakılan troponin düzeylerinin anlamlı olmadığı belirtilmiştir^{45,89-91}.

Biz çalışmamızda geç dönem kardiyotoksiteyi incelemek de yine de bu kan belirteçlerini çalışmak istedik. Hastalarımızın kan troponin değerlerinde patolojik değer saptamadık. Bunu da literatürle uyumlu olarak hastalarımızın geç dönemde olması ile yorumladık.

Armenian ve ark.⁹²'nin 2014 yılında yayınlanan çalışmasında, 2010 – 2012 yılları arasında, çocukluk çağı kanserleri tanısı almış ve tedavisinde antrasiklin kullanılmış olan 150 hastayı incelemiştir. Bu çalışmada da bizimki gibi hastaların antrasiklin kullanımından en az iki yıl sonra bakılan troponin değerleri ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır⁹².

Çalışmamızda hastaları konvansiyonel ekokardiyografi değerlendirdik anlamlı patolojik bir değer saptamadık. Ancak hasta grubunun bulguları her ne kadar normal aralıkta olsa da; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 10- 13 yaş grubunun kısalma fraksiyonu (KF) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Bu yaş grubunda hasta sayımız en fazla yoğunlukta idi. Bu nedenle bu bulgu bizim için dikkat çekici idi. Bu da bize doku Doppler ekokardiyografi gibi daha ileri kardiyak görüntüleme yöntemlerini kullanma gerekliliği konusunda uyarıcı olmuştur.

Doku Doppler görüntüleme (TDI); konvansiyonel ekokardiyografi ile ilişkili bazı sınırlayıcı faktörlerin üstesinden gelen ve sistolik ve diyastolik disfonksiyonları göstermede daha sensitiv bir tekniktir ⁷⁹.

TDI yoluyla hesaplanan aynı zamanda Tei indeksi olarak da bilinen miyokard performans indeksi (MPI) global olarak ventriküllerin fonksiyonlarını (sistolik + diyastolik) değerlendiren güvenilir bir parametredir. MPI, geleneksel ekokardiyografi ile de hesaplanabilir ancak TDI ile elde edilenden farklı olarak kalp hızı dalgalanmalarından etkilenebilmektedir.^{93,94}

TDI'nın diğer avantajları ise; hacim yükleme koşullarından nispeten bağımsızdır ve konvansiyonel yöntem ile tespit edilemeyen subklinik uzun eksenli myokard disfonksiyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar ⁹³⁻⁹⁵.

TDI, çeşitli araştırmacılar tarafından amiloidoz, diyabet, miyokard infarktüsü, hipertrofik kardiyomyopati ve subklinik hipotiroidizmdeki diyastolik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda geleneksel ekokardiyografi ile tanımlanmayan ve TDI aracılığı ile tanımlanabilen daha düşük kardiyak performans saptanmıştır ⁹³⁻⁹⁵.

Rajapreyar ve ark.⁹⁴'nin 2016 yılında yayınladıkları çalışmada 11 ALL hastası ve 22 kontrol grubunun antrasiklin tedavisi sonrası kardiyak fonksiyonlarını hem konvansiyonel hem doku Doppler ekokardiyografi ile incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda interventriküler septumda diyastolik parametrelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve antrasiklin alan çocukların myokardının etkilendiğini belirtmişlerdir ⁹⁴.

Kapusta ve ark.⁹⁶'nın 2000 yılında yayınladıkları çalışmada 63 çocukluk çağı kanser tanısı almış ve tedavilerinde antrasiklin kullanılmış hastaların kardiyak fonksiyonlarını incelemişlerdir. Hasta grubunun septum diyastolik parametrelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda standart ekokardiyografi yöntemi ile hastaların interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvarında duvar kalınlığının azaldığını gösteremediklerini ancak doku doppler ekokardiyografi ile miyokard fonksiyon bozukluğunu tespit edebildiklerini belirtmişlerdir ⁹⁶.

Bizim çalışmamızda da her ne kadar doku Doppler ekokardiyografi bulguları normal aralıkta saptanmış olsa da hasta verilerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda;

10-13 yaş aralığındaki hasta grubunun doku Doppler eko bulgularında mitral septal e'/a' değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı. Bu sonuçları sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunun erken göstergesi olarak yorumladık.

Yine hasta verileri ve kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında;

10-13 yaş aralığındaki olguların triküspit e', ve triküspit PSV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

14-18 yaş aralığındaki olguların triküspit e', triküspit e'/a' ve triküspit PSV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı

Bu sonuçlarla sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının antrasiklin alan çocuklarda etkilendiğini ayrı ayrı gösterdik.

Miyokard performans indeksi (MPI) aynı zamanda Tei indeksi olarak da bilinir. Miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte gösteren ve son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanan bir parametredir ⁹⁷. MPI kardiyak fonksiyonların genel bir göstergesidir. MPI değerlerinin artmış olması kardiyak fonksiyonların sistol ve/veya diyastol ayrımı olmaksızın global olarak bozulduğunu göstermektedir. MPI'nin Doppler ekokardiyografi kayıtlarından kolayca elde edilebilir olması, kalp atışı veya kan basıncı değişikliklerinden etkilenmemesi bazı avantajları arasındadır. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların birlikte değerlendirilebildiği bir parametre olan MPI kardiyak fonksiyonlarla ilgili çok değerli bilgiler vermektedir ^{93,98,99}.

Tei ve arkadaşları ¹⁰⁰ nın 1997 yılında yayınlanmış olan, 1994 -1995 yılları arasında, iskemik kalp hastalığı ve dilate kardiyomyopati tanısı almış 34 hastayı incelemişlerdir. Myokard performans indeksi'nin sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki değişiklikleri iyi yansıttığını ve kalp kateterizasyon bulguları ile korelasyon gösterdiğini göstermişlerdir ¹⁰⁰.

Yozgat ve ark. 'nın 2013 yılında yayınlanan çalışmasında 30 ALL hastası dahil edilmiş olup bu hastaların miyokardiyal performansları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre artan kümülatif doz ile kardiyak hasar ilişkilendirilmiştir. Yine bu çalışmaya göre

antrasiklin kardiyotoksitesini belirlemede sağ ve sol ventrikülün'ün akım ve doku MPI'si ile antrasiklin geç kardiyotoksitesini göstermede diyastolik fonksiyonlara göre istatistiksel olarak daha anlamlı göstergeler olarak saptanmıştır.

Armenian ve ark.⁹² nin 2014 yılında yayınlanan çalışmasında, 2010 – 2012 yılları arasında, çocukluk çağı kanserleri tanısı almış ve tedavisinde antrasiklin kullanılmış olan 100 yüksek riskli (antrasiklin dozu >300 mg/m²), 50 düşük riskli (antrasiklin dozu <300 mg/m²) ve 50 sağlıklı kontrol grubunu incelemiştir. Bu çalışmaya göre yüksek riskli hasta grubun MPI değerlerinin düşük riskli hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır⁹².

Agha ve ark.¹⁰¹ 2016 yılında yayınlanan, çocukluk çağı kanserleri tanısı almış hastalar ile yaptığı çalışmada, TAPSE, sağ ventrikül pik sistolik Velositesi (PSV) ve sağ ventrikül izovolumik miyokardiyal akselerasyon (IVA) indeksi parametrelerini değerlendirmiştir. Triküspit e' velositesi ve e'/a' değerlerinde anlamlı derecede azalmayı göstermiştir. Bu çalışmada sağ ventrikül sistolik fonksiyonun korunduğu, ancak sağ ventrikül diyastolik fonksiyonun azaldığı gösterilmiştir.^{46,101}

Çalışmamızda hastalarımızın kardiyak fonksiyonlarını değerlendirmek üzere hem sağ ventrikül hem de sol ventrikül doku Doppler MPI değerleri, kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı. Sol ventrikül MPI ve sağ ventrikül MPI tüm yaş grupları ve tüm vakaların ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Çalışmamızda antrasiklin grubu ilaç kullanan hastaların özellikle sağ ventrikül MPI 'sinin sağlıklı çocuk verileri ile karşılaştırıldığında neredeyse iki kat kadar daha yüksek olduğu saptandı. Bu da bize antrasiklin alan hastaların sağ ventrikül fonksiyonlarının da en az sol ventrikül fonksiyonları kadar hatta daha fazla bozulduğunu göstermiştir. Antrasiklin alan hastalarda global olarak hem sol ventrikül hem de sağ ventrikülde kardiyak fonksiyonlarının etkilendiği görülmüştür.

Çalışmamızda ilaveten hastalarımızı risk gruplarına göre kendi aralarında karşılaştırdık;

Cinsiyetin tüm yaş gruplarında antrasiklin ilişkili kardiyotoksosite açısından risk faktörü olarak rolü bazı kaynaklara göre tartışmalıdır. Çocukluk çağı kanser hastalarında kadın cinsiyetin antrasiklin ilişkili kardiyotoksosite açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte cinsiyet faktörünün erişkin kanser hastalarındaki

antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite açısından risk faktörü olup olmaması açısından yeterli veri bulunmamaktadır ¹⁰².

Silber ve ark.¹⁰³ 'nın yaptığı toplamda 150 hastanın değerlendirildiği çalışmada; 7- 29 yaş aralığındaki, antrasiklin tedavisi almış, 65 kız hasta ve 85 erkek hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre kardiyak disfonksiyon riski açısından kız hastaların erkek hastalara oranla daha riskli olduğu belirtilmiştir ¹⁰².

Çalışmamızda hastaların hem doku Doppler ekokardiyografi bulguları hem de konvansiyonel ekokardiyografi bulguları değerlendirilip, cinsiyet faktörüne göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Doku Doppler ekokardiyografide erkek cinsiyet ve kız cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ancak konvansiyonel ekokardiyografide kızlarda Mapse değeri normal sınırlar içinde olmakla birlikte erkek hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Kardiyotoksisite gelişimi antrasiklin tedavisinde esas, doz sınırlayıcı etkindir; özellikle çocukluk döneminde uygulandığında önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu kardiyotoksisite akut veya kronik ve semptomatik veya asemptomatik olarak ortaya çıkabilir ⁵¹.

Yüksek bir kümülatif antrasiklin dozu, kardiyotoksisite gelişimi açısından en büyük risk faktörüdür. Çocuk hastalar yetişkin hasta grubuna oranla daha düşük antrasiklin dozlarında bile sol ventrikül kontraktilesinde ve sol ventrikül ard yük işlev bozukluğu açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar ⁴⁹.

Vandercruys ve ark.¹⁰⁴ 'nın 2012 yılında yayınlanan çalışmasına, alınan antrasiklin dozu <250 mg/m² olan toplam 77 ALL hasta dahil edilmiştir. Hastaların son antrasiklin dozundan 10 yıl sonraki klinik kalp yetmezliği insidansı kardiyak görüntüleme yöntemleri ile incelenmiştir. Bu hastalarda 37 tanesi doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile incelenmiş olup, verileri 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunu alınan toplam antrasiklin dozuna göre 180 mg/m² alan ve 240 mg/m² alanlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Global sol ventrikül fonksiyonu myokardiyal performans indeksi (MPI) kullanılarak değerlendirilmiş ve hasta grupta anlamlı olarak arttığı gözlenmiş ancak antrasiklin dozları ile ilgili herhangi bir korelasyon gösterememiştir. Bunu da her iki gruba da verilen toplam antrasiklin dozunun kümülatif doz aralığında olması ile ilişkilendirmiştir ¹⁰⁴.

Çalışmamızda hastalarımızı alınan toplam antrasiklin dozuna göre <240 mg/m² ve 240- 300 mg/m² olmak üzere iki gruba ayırarak doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirdik ve bu iki grubun verilerini karşılaştırdık. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucu literatürle uyumlu olarak hastalarımızın alınan toplam antrasiklin dozunun kümülatif doz aralığında olması ve toksik dozda antrasiklin alan hasta olmaması ile ilişkilendirdik.

Tanı anında hastanın yaşının genç olması ile antrasiklin ilişkili kardiyotoksosite gelişimi açısından risk faktörleri arasında yer almaktadır. Antrasiklin tedavisi sırasında özellikle <4 yaşın altındaki hastaların sol ventrikül disfonksiyonu açısından daha yüksek risk altında olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir.^{35,48,102}

Vandercruys ve ark.¹⁰⁴'nın 2012 yılında yayınlanan, yine aynı grupla yaptığı çalışmasında; 37 ALL hastasını, tanı anındaki yaş ve cinsiyet faktörlerine göre de gruplandırmış ve doku Doppler ekokardiyografi ile incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre tedaviye başlama yaşının genç yaşta olması, özellikle 4 yaşın altında olması, ile kardiyotoksosite riski arasında korelasyon gösterememiştir. Bu sonucu ise düşük kümülatif antrasiklin doz aralığında daha zayıf korelasyon olması ile ilişkilendirmişlerdir.

104

Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaşı referans olarak alınarak; tanı anında <4 yaş ve 4-10 yaş arasında olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında yaşı en küçük olan 2 yaşında, en büyük olan ise 8.5 yaşında idi. Doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan incelemeler sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucu literatürle uyumlu olarak hastalarımızdan hiçbirinin kümülatif dozdan fazla antrasiklin almaması ile ilişkilendirdik.

Siklofosfamid otoimmün hastalık, kanser ve kemik iliği transplantasyonunda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Siklofosfamid karaciğer metabolik enzimi tarafından aktif metabolitlere, fosforamid hardalı ve akroleine metabolize edilebilen, aktif olmayan bir sitostatik alkilleyici maddedir¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Siklofosfamid'in antitümoral etkinliği, yüksek doz uygulanabilirliğine bağlıdır ve bununla birlikte, daha yüksek siklofosfamid dozları önemli kalp hasarı oluşturabilir. Siklofosfamid ile ilişkili kardiyotoksosite, çeşitli klinik ve deneysel çalışmaların bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır^{108,109}. Bazı çalışmalar siklofosfamid kardiyotoksitesinin serbest radikallerin üretilmesiyle ilerlediğini kanıtlamıştır. Bu serbest radikaller, daha önce konglomere edildiği gibi bir hücrenin doku

bütünlüğünde derin bozulmaya neden olmaktadır ve buna miyokardda endotel ve vasküler hasar eşlik eder. Siklofosfamid metabolitleri, oksidatif strese ve bunun sonucunda ortaya çıkan protein, eritrosit ve toksik metabolitlerin ekstrasvazyonları ile doğrudan endotel kılcal hasarına neden olur. Endotel hücrelerinin toksik metabolitlerin varlığında parçalanması, miyokard ve kılcal kan damarlarında doğrudan hasara, ödem, interstisyel kanama ve mikrothrombus oluşumuna neden olur ^{106,108}.

Tarek ve ark. ¹¹⁰ siklofosfamid enjekte edilen sıçanların histolojik incelemesinde hemorajik odaklar, miyokard liflerinin yapısında bozulma ve hyalinizasyon olduğunu göstermişlerdir ¹¹⁰.

Çalışmamızda; tedavi protokollerinde rutin olarak toplamda iki doz siklofosfamid alan hastaların bir kısmının sepsis, nütropeni gibi nedenlerle ikinci siklofosfamid dozunun protokol zamanında verilmeyip, toplam doz değişmeksizin protokol sonunda verilmek üzere ertelendiğini saptadık. Hastalarımızı siklofosfamidin ikinci dozunu rutin protokole göre uygun zamanda alanlar ve protokol sonuna ertelenip alanlar şeklinde iki gruba ayırdık ve bu iki grubun kardiyak parametrelerini karşılaştırdık.

Nitekim siklofosfamid tedavisi ertelenip protokol sonunda alan hastaların mitral septal e'/a' ortalaması, siklofosfamid tedavisini protokole uygun olarak alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Hastaların siklofosfamid tedavisinin ertelenerek protokol sonunda almış olmasının sol ventrikül diyastolik fonksiyonları etkileme olasılığını düşündürdü.

Antrasiklin tedavisi almış olan hastaların geç dönem kardiyotoksisite etkileri incelendiğinde bu riskin takip süresi ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir ^{52,53,111,112}.

Van Dalen ve ark.⁵² 'nın 2006 yılında yayınlanmış olan 1976 -2000 yılları arasında çocukluk çağı kanserleri tanısı almış ve tedavi protokollerinde antrasiklin uygulanmış olan 830 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 169 u (%20.4) ALL tanısı almış idi. Antrasiklin ilişkili geç kardiyotoksisite riski, son antrasiklin dozundan 2 yıl sonrasında değerlendirildiğinde %2 iken, 10 yıl sonrasında değerlendirildiğinde bu oran %4.5, 15 yıl sonrasında değerlendirildiğinde %6,2 ve 20 yıl sonrasında değerlendirildiğinde ise %9,8 olarak saptanmış olup bu artışın takip süresi ile orantılı olduğu bildirilmiştir ⁵².

Bir başka çalışma olan Green ve ark. ¹¹¹ 2001 yılında yayınlanmış olan, antrasiklin tedavisi alan wilms tümör tanılı hastalarda kalp yetmezliği insidansını araştırmışlardır.

Bu çalışmaya göre antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite riskinin özellikle asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğundaki artışın uzun takip süresi ile orantılı olduğunu bildirilmiştir ¹¹¹.

Çalışmamızda hastalarımızın geç kardiyotoksik etkilerini incelemek için çalışmaya dahil edilme kriterlerinden biri de son aldıkları antrasiklin tedavisinin üzerinden en az 2 yıl geçmiş olmasıydı. Çalışmamızda hastalarımızın takip süresi 2-5 yıl , 6-9 yıl ve > 10 yıl olmak üzere 3 gruba ayırarak doku Doppler ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucu bu risk faktörünü değerlendirmek için hasta sayımızın yeterli olmayışı ile ilişkilendirdik.



6. SONUÇLAR

Yaptığımız bu çalışmada hasta grubunun;

1. Hasta grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları normal aralıkta saptandı
2. Hastalarımızın doku Doppler ekokardiyografi bulguları normal aralıkta saptandı.
3. Hastalarımızın kan troponin ve ck -mb değerleri normal aralıkta saptandı.

Hasta grubumuz kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;

4. Hasta grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulgularında; 10-13 yaş grubunun kısalma fraksiyonu ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.
5. Hasta grubunun doku Doppler ekokardiyografi bulgularında;
 - 10-13 yaş aralığındaki hasta grubunun doku Doppler eko bulgularında mitral septal e'/a' değerleri anlamlı düşüklük saptandı.
 - 10-13 yaş aralığındaki olguların triküspit e', ve triküspit PSV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı
 - 14-18 yaş aralığındaki olguların triküspit e' ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.
6. Hastaların sağ ventrikül ve sol ventrikül doku Doppler myokard performans indeks (MPI) değerleri; tüm yaş gruplarında anlamlı yüksek saptandı.
7. Çalışmamızda antrasiklin grubu ilaç kullanan hastaların özellikle sağ ventrikül MPI 'sinin sağlıklı çocuk verileri ile karşılaştırıldığında neredeyse iki kat kadar daha yüksek olduğu saptandı.

Hasta grubumuz kendi içerisinde risk faktörleri referans alınarak karşılaştırıldığında;

8. Cinsiyet faktörüne göre kendi içinde 2 gruba ayrılmıştır ve konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldığında kızlarda Mapse değerleri erkeklere oranla anlamlı düşük saptandı.
9. Doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmesinde kız hastalar ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

10. Antrasiklin dozuna göre <240 mg/m² alan hastalar ile 240-300 mg/m² alan hastalar karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonucu hastalarımızın alınan toplam antrasiklin dozunun kümülatif doz aralığında olması ve toksik dozda antrasiklin alan hasta olmaması ile ilişkilendirdik.
11. Tanı anında yaşı farklı olan iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.
12. Siklofosfamid tedavisi protokol sonuna ertelenen hastalar, normal protokol zamanında alan hastalar ile karşılaştırıldığında mitral septal e'/a' ortalaması anlamlı düşük saptandı.
13. Takip süreleri farklı olan hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak;

Antrasiklin alan hastalardaki geç dönemdeki kardiyak etkilenmeyi göstermeyi amaçladığımız bu çalışmamızda;

konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ile kardiyak fonksiyonları normal olarak değerlendirmiş olmamıza rağmen daha ileri bir teknik olan doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile pek çok parametrenin etkilendiğini gösterdik.

Özellikle hem sağ hem sol ventrikül global fonksiyonlarını gösteren MPI'nin belirgin olarak artmış olması bize bu hastaların her iki ventrikülünün de etkilendiğini ve bu etkilenmenin konvansiyonel EKO ile gösterilemese bile ileri görüntüleme teknikleri ile daha erken dönemde saptadık.

Ayrıca literatürdeki çoğu çalışma sol ventrikül fonksiyonlarını gösterme odaklı olmasına karşın sağ ventrikül fonksiyonlarında da hem sistolik hem diyastolik etkilenmenin gösterilmiş olması bu çalışmanın en değerli bulgularından biridir.

7. KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1151463>.
2. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman L. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Wolters Kluwer; 2015. <https://books.google.com.tr/books?id=4en2rQEACAAJ>.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-458. doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
4. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):47-60. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.004
5. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103. doi:10.3322/caac.21219
6. Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1009-1012. doi:10.1038/sj.bjc.6603946
7. Pui C-H, Pei D, Campana D, et al. Improved Prognosis for Older Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;29(4):386-391. doi:10.1200/JCO.2010.32.0325
8. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Intensive Systemic Chemotherapy and Delayed CNS Radiation: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3142-3149. doi:10.1200/JCO.2005.03.3373
9. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-

- analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894-901. doi:10.1136/archdischild-2016-311251
10. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):e205-e217. doi:10.1016/S1470-2045(12)70580-6
 11. Trevino LR, Yang W, French D, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(9):1001-1005. doi:10.1038/ng.432
 12. Kharazmi E, da Silva Filho MI, Pukkala E, Sundquist K, Thomsen H, Hemminki K. Familial risks for childhood acute lymphocytic leukaemia in Sweden and Finland: far exceeding the effects of known germline variants. *Br J Haematol*. 2012;159(5):585-588. doi:10.1111/bjh.12069
 13. Biondi A, P.A. Pizzo, D.G. Poplack (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. *Ann Oncol*. 2003;14. doi:10.1093/annonc/mdg166
 14. Pui C-H, Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998;339(9):605-615. doi:10.1056/NEJM199808273390907
 15. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(1):52-63. doi:https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.09.007
 16. Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Stow P, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood*. 2006;108(1):97-102. doi:10.1182/blood-2006-01-0066
 17. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477 LP - 5485. doi:10.1182/blood-2008-01-132837
 18. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-3214. doi:10.1182/blood-2009-10-248146

19. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007;109(3):926-935. doi:10.1182/blood-2006-01-024729
20. Pui C-H, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-2741. doi:10.1056/NEJMoa0900386
21. Mörricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477 LP - 4489. doi:10.1182/blood-2007-09-112920
22. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896-904. doi:10.1182/blood-2006-06-027714
23. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997–2004). *Lancet Oncol*. 2009;10(10):957-966. doi:10.1016/S1470-2045(09)70228-1
24. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(12):3527 LP - 3534. doi:10.1182/blood-2004-04-1390
25. Ribera J-M, Ortega J-J, Oriol A, et al. Comparison of Intensive Chemotherapy, Allogeneic, or Autologous Stem-Cell Transplantation As Postremission Treatment for Children With Very High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol*. 2006;25(1):16-24. doi:10.1200/JCO.2006.06.8312
26. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual

- disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199-209. doi:10.1016/S1470-2045(12)70600-9
27. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572-1582. doi:10.1056/NEJMsa060185
 28. Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2008;111(12):5515-5523. doi:10.1182/blood-2007-10-117150
 29. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2328-2338. doi:10.1200/JCO.2008.21.1425
 30. E. LS, Jacob AM, D. CS, et al. Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions. *Circulation.* 2013;128(17):1927-1995. doi:10.1161/CIR.0b013e3182a88099
 31. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(1):61-70. doi:10.1038/nrc3634
 32. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(5):1065-1082. doi:https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.07.003
 33. Gan H-W, Spoudeas HA. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer (SIGN Clinical Guideline 132). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014;99(4):138-143. doi:10.1136/archdischild-2013-305452
 34. Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(6):1112-1119. doi:10.1007/s00246-015-1176-7

35. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:134679. doi:10.4061/2011/134679
36. Chung W-B, Youn H-J. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):625-633. doi:10.3904/kjim.2016.017
37. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):938-945. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167
38. VON HOFF DD, LAYARD MW, BASA P, et al. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-717. doi:10.7326/0003-4819-91-5-710
39. Lefrak EA, Pit'ha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973;32(2):302-314. doi:10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::AID-CNCR2820320205>3.0.CO;2-2
40. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol.* 1984;2(2):112-117. doi:10.1200/JCO.1984.2.2.112
41. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339(13):900-905. doi:10.1056/NEJM199809243391307
42. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012;8(4):647-670. doi:10.2217/fca.12.44
43. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):105-113. doi:10.1016/j.pcad.2010.06.007
44. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-220. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095

45. Moazeni S, Cadeiras M, Yang EH, Deng MC, Nguyen K-L. Anthracycline induced cardiotoxicity: biomarkers and “Omics” technology in the era of patient specific care. *Clin Transl Med.* 2017;6(1):17. doi:10.1186/s40169-017-0148-3
46. Akam-Venkata J, Galas J, Aggarwal S. Cardiovascular Evaluation of Children With Malignancies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(3):14. doi:10.1007/s11936-019-0719-2
47. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy. *Pediatr Drugs.* 2005;7(3):187-202. doi:10.2165/00148581-200507030-00005
48. Akam-Venkata J, Franco VI, Lipshultz SE. Late Cardiotoxicity: Issues for Childhood Cancer Survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(7):47. doi:10.1007/s11936-016-0466-6
49. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10:697. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.195>.
50. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1544-1552. doi:10.1200/JCO.1997.15.4.1544
51. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(7):600-606. doi:10.1002/pbc.20352
52. van Dalen EC, van der Pal HJH, Kok WEM, Caron HN, Kremer LCM. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer.* 2006;42(18):3191-3198. doi:10.1016/j.ejca.2006.08.005
53. 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(12):2629-2636. doi:10.1200/JCO.2005.12.121

54. 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(26):1738-1744. doi:10.1056/NEJM199506293322602
55. 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. doi:10.1517/14656566.8.8.1039
56. Blanco JG, Sun C-L, Landier W, et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes—A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2011;30(13):1415-1421. doi:10.1200/JCO.2011.34.8987
57. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3673-3680. doi:10.1200/JCO.2013.49.3205
58. Kim S-M, Kwak C-H, Lee B, et al. A case of severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J Intern Med.* 2012;27(3):342-345. doi:10.3904/kjim.2012.27.3.342
59. Reichardt P, Tabone M-D, Mora J, Morland B, Jones RL. Risk–benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Futur Oncol.* 2018;14(25):2663-2676. doi:10.2217/fon-2018-0210
60. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-Term Enalapril Therapy for Left Ventricular Dysfunction in Doxorubicin-Treated Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4517-4522. doi:10.1200/JCO.2002.12.102
61. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019

62. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KWE, et al. Color Doppler Myocardial Imaging: A New Technique for the Assessment of Myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1994;7(5):441-458. doi:10.1016/S0894-7317(14)80001-1
63. 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(12):1143-1152. doi:10.1067/mje.2001.115391
64. Galiuto MD L, Ignone MD G, DeMaria MD AN. Contraction and Relaxation Velocities of the Normal Left Ventricle Using Pulsed-Wave Tissue Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol.* 1998;81(5):609-614. doi:10.1016/S0002-9149(97)00990-9
65. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, Castro S De, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. *Am J Cardiol.* 1998;81(12, Supplement 1):49G-57G. doi:https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00054-X
66. Yalçın F, Kaftan A, Muderrisoğlu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart.* 2002;87(4):336-339. doi:10.1136/heart.87.4.336
67. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527-1533. doi:https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00344-6
68. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):474-480. doi:https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)88335-0
69. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1042-1049. doi:10.1200/JCO.2010.30.3404

70. Volkova M, Russell 3rd R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2011;7(4):214-220. doi:10.2174/157340311799960645
71. Koka A, Saygin C, Uzunaslán D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res.* 2014;38(6):699-705. doi:https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.03.016
72. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):212-221. doi:10.1016/j.echo.2003.12.005
73. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-241. doi:10.3322/caac.21149
74. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, et al. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(8):1437-1443. doi:10.1002/pbc.25492
75. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(2):185-197. doi:10.1586/ehm.11.8
76. Reinbolt RE, Patel R, Pan X, et al. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Support Care Cancer.* 2016;24(5):2173-2180. doi:10.1007/s00520-015-3008-y
77. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart.* 2018;104(12):971-977. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103
78. Chen MH, Colan SD, Diller L, Force T. Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2011;108(5):619-628. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.224519
79. Bayram C, Çetin İ, Tavil B, et al. Evaluation of Cardiotoxicity by Tissue Doppler Imaging in Childhood Leukemia Survivors Treated with Low-Dose

- Anthracycline. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(4):862-866. doi:10.1007/s00246-015-1096-6
80. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* 1987;82(6):1109-1118. doi:10.1016/0002-9343(87)90212-9
81. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003;97(11):2869-2879. doi:10.1002/cncr.11407
82. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):191-196. doi:10.1200/JCO.2001.19.1.191
83. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2014. <https://books.google.com.tr/books?id=gjWaBQAAQBAJ>.
84. Leger K, Slone T, Lemler M, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(1):123-127. doi:10.1002/pbc.25206
85. Zito C, Longobardo L, Cadeddu C, et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: Role of echocardiography. *J Cardiovasc Med.* 2016;17:S35-S44. doi:10.2459/JCM.0000000000000374
86. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012
87. Banchs J, Jefferies JL, Plana JC, Hundley WG. Imaging for cardiotoxicity in cancer patients. *Texas Hear Inst J.* 2011;38(3):268-269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720469>.

88. Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, Van Dyne EA, White A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(36):950-954. doi:10.15585/mmwr.mm6636a3
89. Mavinkurve-Groothuis AMC, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE EARLY DETECTION OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN CHILDREN: A Review of the Literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(7):655-664. doi:10.1080/08880010802244001
90. Daniela C, T. SM, Alessandro C, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-2754. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
91. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart.* 2016;102(6):425-430. doi:10.1136/heartjnl-2015-307894
92. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24):6314-6323. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3490
93. Correale M, Totaro A, Ieva R, Brunetti ND, Di Biase M. Time intervals and myocardial performance index by tissue Doppler imaging. *Intern Emerg Med.* 2011;6(5):393-402. doi:10.1007/s11739-010-0469-3
94. 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;10(8):SC01-SC4. doi:10.7860/JCDR/2016/19652.8249
95. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol.* 1995;26(2):135-136. https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/7674144/New_non_invasive_index_for_combined_systolic_and_diastolic_ventricular_function_.
96. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniëls O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of

- childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(7):1099-1108. doi:10.1016/S0301-5629(00)00252-0
97. Tei C, Ling L, Hodge DO, et al. *New Index of Combined Systolic and Diastolic Myocardial Performance: A Simple and Reproducible Measure of Cardiac Function - A Study in Normals and Dilated Cardiomyopathy.* Vol 26.; 1995.
98. Lakoumentas J, K Panou F, K Kotseroglou V, I Aggeli K, K Harbis P. The Tei index of myocardial performance: Applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46:52-58.
99. Öcal B, Oğuz D, Karademir S, et al. 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):522-527. doi:10.1007/PL00021001
100. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(2):169-178. doi:10.1016/S0894-7317(97)70090-7
101. Agha H, Shalaby L, Attia W, Abdelmohsen G, Aziz OA, Rahman MYA. Early Ventricular Dysfunction After Anthracycline Chemotherapy in Children. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(3):537-544. doi:10.1007/s00246-015-1311-5
102. Meiners B, Shenoy C, Zordoky BN. Clinical and preclinical evidence of sex-related differences in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):38. doi:10.1186/s13293-018-0198-2
103. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(7):477-479. doi:10.1002/mpo.2950210704
104. Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv.* 2012;6(1):95-101. doi:10.1007/s11764-011-0186-6

105. Song J, Liu L, Li L, Liu J, Song E, Song Y. Protective effects of lipoic acid and mesna on cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis in mice. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(2):125-132. doi:10.1002/cbf.2978
106. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Investig Med high impact case reports.* 2013;1(1):2324709613480346-2324709613480346. doi:10.1177/2324709613480346
107. Alhumaidha KA, Saleh DO, Abd El Fattah MA, El-Eraky WI, Moawad H. Cardiorenal protective effect of taurine against cyclophosphamide-induced toxicity in albino rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;94(2):131-139. doi:10.1139/cjpp-2015-0138
108. Gunes S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective Effect of Selenium Against Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2017;177(1):107-114. doi:10.1007/s12011-016-0858-1
109. Shrivastava M, Kar V, Shrivastava S. *Cyclophosphamide Altered the Myocardial Marker Enzymes: Protection Provoked by Hesperidin in Rats.* Vol 5.; 2013.
110. Motawi TMK, Sadik NAH, Refaat A. Cytoprotective effects of DL-alpha-lipoic acid or squalene on cyclophosphamide-induced oxidative injury: An experimental study on rat myocardium, testicles and urinary bladder. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(8):2326-2336. doi:https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.067
111. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(7):1926-1934. doi:10.1200/JCO.2001.19.7.1926
112. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer. *Cancer.* 2003;97(8):1991-1998. doi:10.1002/cncr.11274