

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLILARI ANABİLİM DALI

ANTRASİKLİN KEMOTERAPİSİ ALAN ÇOCUKLARDA
KARDİYOTOKSİSİTE DEĞERLENDİRİLMESİ, KARNİTİN VE
OKSİDAN SİSTEMİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. CEM ÇİÇEK

DANIŞMAN

PROF. DR. AZİZ POLAT

DENİZLİ - 2015

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLIKLARI ANABİLİM DALI

ANTRASİKLİN KEMOTERAPİSİ ALAN ÇOCUKLARDA
KARDİYOTOKSİSİTE DEĞERLENDİRİLMESİ, KARNİTİN VE
OKSİDAN SİSTEMİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

DR.CEM ÇİÇEK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. AZİZ POLAT

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 10/04/2015 tarih ve 2015 TPF004 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2015

Prof. Dr. Aziz POLAT danışmanlığında, Dr. Cem ÇİÇEK tarafından yapılan 'Antrasiklin Kemoterapisi Alan Çocuklarda Kardiyotoksisite Değerlendirilmesi, Karnitin ve Oksidan Sistemin Rolünün Araştırılması' başlıklı tez çalışması 14.07.2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Arzu A. Çet

ÜYE Doc. Dr. Mustafa Doğan

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya Aral

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 27.9.2015

Prof. Dr. Günfer Turgut

Pamukkale Üniversitesi Prof. Dr. Günfer TURGUT

Tıp Fakültesi Dekanı Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan , bu süreçte doğru, dürüst ve etik bir insan olmamdaki hassas dokunuşlarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Aziz POLAT'a

Çalışmamızda bilgisini, tecrübelerini ve zamanını paylaşan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Mustafa DOĞAN'a ve Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI'ya

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince emekleri geçen, mesleki ve kişisel anlamda bana kattıkları değerler sayesinde iyi bir çocuk hekimi olmamı amaçlayan saygıdeğer hocalarıma

Tezimin başından itibaren desteklerini esirgemeyen birlikte çalışma şerefine nail olduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal asistanlarımıza

Her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, hayallerim ve geleceğim için benden hiç bir şey esirgemeyen fakat kendi hayatından birçok şeyi esirgeyen ileri görüşlü, becerikli ve fedakar olan canım annem Şahizer ÇİÇEK'e (Allah rahmet eylesin)

Hayatımın vazgeçilmez değerlerinden olan, önyargısız, içten ve karşılıksız sevgilerinden dolayı babama, ağabeylerime, ablalarıma, kardeşime ve sevgili yiğenlerime

Hayat yolunda bana yoldaş olan sevgi, saygı ve desteğini benle paylaşmaktan mutluluk duyan, sevmekten hiç vazgeçmeyeceğim güzel gözlü sevgili eşim Özlem ÇİÇEK'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım

Dr. Cem ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ÖZET.....	xv
İNGİLİZCE ÖZET.....	xvii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
LÖSEMİLER.....	4
Akut Lösemiler.....	4
Epidemiyoloji.....	4
Sınıflandırma.....	4
Morfolojik Sınıflandırma.....	4
İmmünolojik Sınıflandırma.....	5
Klinik Bulgular.....	6
Tedavi.....	8
Remisyon İndüksiyonu Fazı.....	8
Konsolidasyon (yoğunlaştırma) Fazı.....	8
İdame Fazı.....	9
LENFOMALAR.....	9
Hodgkin Lenfoma.....	9
<i>Histopatoloji ve Sınıflama.....</i>	<i>10</i>
<i>Klinik Bulgular.....</i>	<i>11</i>
<i>Hodgkin Lenfomanın Tanıtı ve Evrelendirilmesi.....</i>	<i>12</i>

<i>Hodgkin Lenfomanın Tedavisi</i>	12
Hodgkin Dışı Lenfomalar.....	13
<i>Tanı ve Evreleme</i>	14
<i>Tedavi</i>	16
ANTRASİKLİNLER	16
Doksorubisin	17
Daunorubisin.....	17
Epirubisin.....	18
İdarubisin.....	18
Antrasiklinlerin Etki Mekanizmaları.....	19
Antrasiklinlerin Kardiyotoksitesitesi.....	20
<i>Akut Dönem</i>	21
<i>Subakut Dönem</i>	21
<i>Geç Dönem</i>	21
Antrasiklin Kardiyotoksitesitesini Önleme Stratejileri.....	22
Antrasiklinlerde Yapısal Değişiklikler.....	23
Lipozomal Antrasiklinler.....	23
Kalp Koruyucu Maddelerin Kullanımı.....	23
<i>Dexrazoxane</i>	23
<i>Karvedilol</i>	24
<i>Koenzim Q</i>	24
KARDİYATOKSİSİTE TANI VE İZLEMİNDE	
KULLANILAN YÖNTEMLER	24
Elektrokardiyografi.....	24
BNP / NT-proBNP.....	25
Troponin I.....	26
Ekokardiyografi.....	26
Doku Doppler Ekokardiyografi.....	28
Renkli Doku Doppler.....	29
Pulsed Dalga Doku Doppler.....	29
Miyokardiyal Performans İndeksi.....	29

L-Carnitine.....	30
Glutasyon.....	31
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DENGE VE OKSİDATİF STRES.....	31
Reaktif Oksijen Türleri.....	32
Serbest Radikallerin Etkileri.....	32
Antioksidan Savunma.....	34
Total Oksidatif Stres (TOS).....	35
Plazma Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü.....	35
Plazma Ansitoksidan Kapasite (TAK) Ölçümü	35
Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Hesaplama.....	36
GEREÇ YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	57
SONUÇLAR.....	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-CoA:	Asetillenmiş Koenzim
ALCAR:	Asetil L-karnitin
ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:	Akut Miyeloid Lösemi
ANP:	Atrial Natriuretik Peptit
Ara-C:	Sitozin Arabinozid
BNP:	Beyin Natriuretik Peptit
BFM:	Berlin, Frankfurt, Münster
CD:	Diferansiasyon Kümesi
COG:	Çocuk Onkoloji Grubu
CPM:	Siklofosamid
EBNA-1:	Epstein Barr Nükleer Antijen-1
EBV:	Epstein-Barr Virüsü
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
FS:	Fraksiyonel Kısalma
EKO:	Ekokardiyografi
EKG:	Elektrokardiyografi
ET:	Ejeksiyon Zamanı
FAB:	Fransız Amerikan İngiliz

FDG:	F-Florodeoksiglukoz
FISH:	Florasın In Situ Hibridizasyon
Hb:	Hemoglobin
HD-MTX:	Yüksek Doz Metotreksat
HL:	Hodgkin Lenfoma
HLA:	İnsan Lökosit Antijen
IFOS:	İfosfamid
IFRT:	Tutulu Alan Radyoterapi
IT:	İntratekal
IVSd:	İnterventrikül Septum Kalınlığı
İVCT:	İzovolemik Kontraksiyon Süresi
JMML:	Jüvenil Miyelomonositer Lösemi
KHL:	Klasik Hodgkin Lenfoma
LCAR:	L-carnitin
LVEDd:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVM:	Sol Ventrikül Kitlesi
LMP1:	Latent Membran Protein 1
LMP2A:	Latent Membran Protein 2A
LVPWd:	Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
MC:	Karışık Hücreli
NHL:	Non-Hodgkin Lenfoma
NLPHL:	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
OEPA:	Vinkristin, Etopozid, Prednizolon, Adriablastin
OPPA:	Vinkristin, Prednizolon, Prokarbazin, Adriablastin

OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
RDD:	İki Boyutlu Renkli Doku Doppler
REAL:	Revize Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflaması
SSS:	Santral Sinir Sistemi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
VCR:	Vinkristin
VP-16:	Etoposid
TDI:	Doku Doppler Görüntüleme
TAK:	Total Antioksidan Kapasite Ölçümü
TOS:	Total Oksidant Seviye
TPOG:	Türk Pediatri Onkoloji Grubu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Antrasiklinlerin Kimyasal Yapısı.....	19
Şekil 2: Reaktif Oksijen Türleri Oluşturan Bazı Uyarılar	33
Şekil 3: Serbest Oksijen Radikallerinin Etkilediği Hücresel Yapılar	34
Şekil 4: Vücutta Bulunan Bazı Antioksidanlar ve Etki Yerleri.....	35
Şekil 5: Hasta Grubunda Antrasiklin Kürleri Sonrası OSI Değerleri.....	44
Şekil 6: Doku Doppler ile Mitral Kapak Tei İndeksi Değerleri.....	53
Şekil 7: Doku Doppler ile Triküspit Kapak Tei İndeksi Değerleri.....	54

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sınıflama	3
Tablo 2: Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB Sınıflandırması.....	5
Tablo 3: Akut Lenfoblastik Löseminin İmmünolojik Sınıflandırılması.....	6
Tablo 4: Akut Lenfoblastik Lösemide Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	7
Tablo 5: Rye Sınıflamasına Göre Hodgkin Lenfoma Sınıflaması.....	10
Tablo 6: WHO Sınıflamasına Göre Hodgkin Lenfoma Sınıflaması.....	11
Tablo 7: Çocukluk Çağı NHL'lerin WHO-REAL Sınıflaması.....	14
Tablo 8: Non-Hodgkin Lenfoma'da St.Jude Evrelemesi.....	15
Tablo 9: WHO'nun Kardiyak Toksikite Sınıflandırma Kriterleri.....	22
Tablo 10: Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocukların Yaşları.....	40
Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocukların Bazal TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Karşılaştırması.....	41
Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocukların 1. Kür Sonrası TAS, TOS ve OSİ Değerlerin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocukların 2. Kür Sonrası TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 14: Hasta Grubundaki Çocukların 3. Kür Sonrası TAS, TOS ve OSİ Değerleri.....	43
Tablo 15: Hasta Grubundaki Çocukların Antrasiklin Kürler Sonrası OSİ Değerleri.....	44
Tablo 16: Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Pro-BNP, Troponin-I	

ve Karnitin Düzeyleri.....	45
Tablo 17: Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin Düzeyleri.....	45
Tablo 18: Kontrol Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin Düzeyleri.....	46
Tablo 19: Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Bazal Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin.....	46
Tablo 20: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Tedavi Öncesi LVEDG, LVSDG, EF ve FS Değerleri.....	47
Tablo 21: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Tedavi Sonrası LVEDG, LVSDG, EF ve FS Değerleri.....	48
Tablo 22: Pulse Doppler ile Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Karşılaştırılması.....	49
Tablo 23: Pulse Doppler ile Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Karşılaştırılması.....	50
Tablo 24: Doku Doppler ile Sol Ventrikül Diyastolik İşlevleri Karşılaştırılması.....	51
Tablo 25: Doku Doppler ile Sağ Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Karşılaştırılması.....	52
Tablo 26: Doku Doppler ile Sol Ventrikül Tei İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 27: Doku Doppler ile Sağ Ventrikül Tei İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 28: Bağıntı Derecesi.....	55

Tablo 29: Hasta Grubunda 1. Kür Tedavi Sonrası TOS1 ve OSI ile Tedavi Sonrası Pro-BNP, Karnitin, Troponin I Düzeyleri Karşılaştırılması.....	55
Tablo 30: Hasta Grubunda 1. Kür Tedavi Sonrası TOS1 ve OSI1 ile Doku dopler Sol Ventrikül ve Sağ Ventrikül Tei İdeks-1 Karşılaştırılması.	56
Tablo 31: Hasta Grubunda 1.ve 2. Kür Tedavi Sonrası Doku Doppler Tei İdeks-1 ve Tei İdeks-2 ile Pro-BNP, Troponin I ve Karnitin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 32: Hasta Grubunda 2. Kür Tedavi Sonrası TOS2 ve OSI2 ile Tedavi Sonrası Pro-BNP, Karnitin, Troponin I Düzeyleri Karşılaştırılması.	57
Tablo 33: Hasta Grubunda 2. Kür Tedavi Sonrası TOS2 ve OSI2 ile Doku Doppler Sağ ve Sol Ventrikül kapak Tei İdeks-2 Karşılaştırılması.....	57

ÖZET

Antrasiklin Kemoterapisi Alan Çocuklarda Kardiyotoksisite Değerlendirilmesi, Karnitin ve Oksidan Sistemin Rolünün Araştırılması

Dr. Cem ÇİÇEK

Antrasiklinler, çocukluk çağı lösemi, lenfoma ve diğer solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapötik ilaçlardır. Kardiyotoksisite bu ilaçların en önemli yan etkisidir. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite oluşum mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Kabul edilen görüş mitokondrial enzimlere etki ederek serbest radikallerin ve oksidatif stresin oluşmasına neden olmalarıdır. Artan oksidatif maddeler hücrel proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar vererek, geri dönüşümsüz miyosit hasarına, miyokart kitlesinde azalmaya ve ilerleyici fibrozise neden olmaktadır. Antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisiteyi erken tespit etmek çok önemlidir. Bu çalışmada amacımız antrasiklin grubu kemoterapi ilaçları ile tedavi gören çocuklarda, kardiyak etkilenmeyi Pro-BNP, troponin-I ve EKO ile saptamaktır. Ayrıca kardiyotoksisite nedeni olarak öne sürülen oksidatif stresi total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan stres (TOS) ve oksidan stres indeksi (OSI) ile değerlendirmektir.

Antrasiklin alan ve almayan hastalarda serum Pro-BNP, troponin-I, karnitin, TAK, TOS düzeyleri ve OSI oranları karşılaştırıldı. Hastaların kardiyak fonksiyonları M-mode ekokardiyografi, pulse dopler ekokardiyografi ve doku dopler ekokardiyografi ile ölçüldü. Çalışmaya antrasiklin grubu ilaç alan 24, antrasiklin dışı ilaç alan 20 çocuk alındı. Antrasiklin grubunda serum Pro-BNP düzeyleri, tedavi öncesi düzeylerine ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. İki grup arasında serum troponin-I düzeylerinde fark yoktu. Her iki grubunda serum karnitin düzeyleri kemoterapiden sonra yükseldi. Fakat antrasiklin grubunda serum karnitin düzeyleri, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Antrasiklin grubunda tedavi

sonrasında ölçülen TAK düzeyi düşük, TOS düzeyi ve OSI oranı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta grubunda antrasiklin kür sayısı arttıkça TAK düşüşü ve TOS, OSI yükselişi devam etti. Hasta ve kontrol gruplarının M-mode ekokardiyografi ve pulse Dopler ile değerlendirilen ventrikül sistolik fonksiyon göstergeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Doku Dopler ile değerlendirilen ventrikül diyastolik fonksiyon göstergelerinden MPI (Tei indeksi) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak, antrasiklin tedavisi almış lösemi ve lenfoma hastalarında TAK düzeyinin azalmış, TOS ve OSI'nin artmış olduğunu gösterdik. Serum Pro-BNP düzeylerinin kardiyotoksisteyi takip etmede duyarlı bir belirteç olduğunu, troponin I'nın erken dönemde kardiyotoksisteyi tespit etmede duyarlı bir belirteç olmadığını gösterdik. Ayrıca çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgular ışığında antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisteyi konvansiyel ekokardiyografi ile takip etmenin yerine konvansiyel ve doku Dopler ile takip etmenin daha doğru bilgiler verebileceği sonucuna varıldı.

Evaluation of Cardiotoxicity in Children with Receiving Anthracycline Chemotherapy, Investigation of the Role of Carnitine and Oxidant System

Dr. Cem ÇIÇEK

Anthracyclines chemotherapeutic drugs commonly used in the treatment of childhood leukemia, lymphoma and other solid tumors. Cardiotoxicity is the most important side effect of these drugs. Mechanisms of cardiotoxicity of anthracyclines is not exactly explained. The accepted opinion mitochondrial enzyme affects to cause free radicals and oxidative stress. Oxidative stress, antioxidant substances that increase the rate of oxidant substances. Increased oxidative substances damage cellular proteins, lipids, DNA and cause of irreversible myositis damage, decrease the myocardial mass and progressive fibrosis. Due to cardiac toxicity of anthracyclines it is very important to detect early period. The aim of this study, treated with the group of anthracycline chemotherapy drugs in children, determine the cardiac damage with troponin-I, Pro-BNP, and echocardiography, also examine the relationship between patient with cardiac carnitine levels and cardiac damage. In addition, in patients receiving anthracycline treatment that causes of oxidative stress, by the antioxidant capacity (TAC), total oxidant stress (TOS) and oxidant stress index (OSI).

In our research we evaluated the serum Pro-BNP, troponin-I, carnitine, TAC, TOS levels and OSI rates between the group of anthracycline chemotherapy with drugs and chemotherapy in patients with non-anthracycline group drug. Patients cardiac function was evaluated by M-mode echocardiography, pulse doppler echocardiography and tissue doppler echocardiography. Twenty four children received anthracycline chemotherapy drugs and 20 children received non chemotherapy drugs in this study. Serum Pro-BNP levels in to the anthracycline group's higher than pre-treatment and the control group levels was statistically. Both of two groups serum carnitine levels increased after chemotherapy. But groups of anthracycline carnitine levels was lower than control group. TAC levels were measured low, TOS levels and OSI rate were higher than control group. Increasing the number of anthracycline curing of patient group TAC levels decrease and TOS, OSI levels to continue increased. Ventricular diastolic function indicators evaluated by M-mode echocardiography and pulse doppler but no significant differences between two groups. Ventricular diastolic function indicators evaluated by tissue doppler and MPI (Tei index) values has been identified a statistically significant difference.

As a result, we determined treatment of leukaemia and lymphoma patients with anthracycline, TOS and OSI levels has increased. Serum Pro-BNP levels is a sensitive indicator to detect cardiotoxicity but troponin I is not a sensitive indicator for early period of cardiotoxicity. In addition, in the light of the findings in our study, receiving the anthracycline treatment in patients instead of conventional ECO for cardiotoxicity, using the conventional tissue doppler is more appropriate to giving information.

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri, nadir görülmesine rağmen 15 yaş altı çocuklarda morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir (1). Lösemi ve lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (2). Güncel tedaviler, kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması, destek tedavilerinin iyileştirilmesi, ve enfeksiyonların kontrol altına alınabilmesi sayesinde çocukluk çağı kanserlerinde tedavi başarısı giderek artmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranı 1970’li yıllarda %70 ler civarındayken bu oran günümüzde %83’lere ulaşmıştır (3). Bununla birlikte kanser tedavi yöntemlerinin yan etkileri ve yaşam kalitesine olan istenmeyen etkileri ön plana çıkmaya başlamıştır.

Antrasiklinler, çocukluk çağı lösemi, lenfoma ve diğer solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapötik ilaçlardır. Çok etkin tedavi seçeneği olmalarına rağmen özellikle kardiyak yan etkileri öne çıkmaktadır. Kardiyak yan etkiler morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (3). Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokart kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğun nedenlerini oluşturmaktadır (4). Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite değişik klinik şekillerde karşımıza çıkarlar. Akut kardiyotoksisite (tedaviden sonra 1 hafta içerisinde ortaya çıkar) hastaların %1 ‘den azında görülür ve genellikle kendi kendini sınırlar. Subakut veya erken başlangıçlı kardiyotoksisite (tedaviden sonra ilk bir yıl içerisinde oluşan semptomlar), LV (sol ventrikül) disfonksiyonu, egzersiz kapasitesinde azalma ve klinik kalp yetmezliği gibi elektrofizyolojik değişiklikleri içerir. Kronik veya geç başlangıçlı kardiyotoksisite (bir yıl sonrası ortaya çıkar), LV disfonksiyonu, kardiyomyopati ve kalıcı kalp hasarlarına neden olur (3)

Antrasiklinlerin kardiyak toksisiteleri çok iyi bilindiğinden, kardiyak toksisiteyi erken tespit etmek çok önemlidir. Günümüzde kardiyak toksisiteyi belirlemede özellikle noninvaziv ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle ekokardiyografi (EKO) önemli bir yere sahiptir. Doku doppler EKO sayesinde subklinik kardiyak etkiler bile belirlenebilmektedir. Yıllardır kardiyak hasar belirteci olarak kullanılan troponin-I ve son zamanlarda kullanımı giderek artan Pro-BNP, antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyak etkilenmeyi göstermede yarar sağlamaktadır. Antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisiteyi erken dönemde

belirlemek önemlidir. Antrasiklinlerin etki mekanizmaları gözönünde bulundurulduğunda oksidan sistem, önemli yer teşkil etmektedir. Oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengesizlik sonucu oksidan stres artmakta ve antrasiklinlere özgü kardiyak toksisite oluşmaktadır. Oksidatif stresin belirlenmesinde son yıllarda yeni teknikler geliştirilmiştir. TOS (Total Oksidan Stres) ve TAK (Total Antioksidan Kapasite) ölçülüp OSİ (Oksidan Stres İndeksi) hesaplanarak oksidatif reaksiyonlar hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. L-Karnitin ise doğal bir aminoasit olup, antrasiklinin lipit peroksidasyonu sonucu yaptığı hasarı önleyen antioksidan bir madde olmasına rağmen, L-Karnitin desteğinin antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlediğine dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; antrasiklin grubu kemoterapi ilaçları ile tedavi gören çocuklarda, kardiyak etkilenmeyi BNP, Troponin-I ve EKO ile saptamak ve hastaların karnitin düzeyleri ile kardiyak etkilenmenin ilişkisini incelemektir. Diğer amacımız ise kardiyotoksisite patogeneğinde oksidan ve antioksidan sistemin rolünü araştırmaktır. Bunun için tedavi öncesi ve sonrasında serumda TOS ve TAK ölçülüp OSİ hesaplanacaktır.

GENEL BİLGİLER

LÖSEMİLER

Lösemiler çocukluk çağında en sık görülen malign hastalık grubudur (1). Hematopetik hücrelerdeki genetik bozuklukların yol açtığı kontrolsüz ve aşırı klonal hücre çoğalması ile ortaya çıkmaktadırlar. Çocukluk çağı malignitelerinin %30-35'ini oluşturmaktadır (5). Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Çoğalan hücreler morfolojik, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre ayrılmaktadır. Akut ve kronik terimleri hastalığın doğal seyirindeki relatif süreyi yansıtmaktadır. Bununla beraber burada akut lösemide immatür hematopoetik veya lenfoid öncü hücrelerin hâkim olduğu, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının hakim olduğu bilinmektedir (5).

Tablo 1. Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama (5)

Akut Lösemiler (% 97)

- Akut lenfoblastik Lösemi (ALL) % 75-80
- Akut miyeloid lösemi (AML) % 15-20
- Akut indiferansiye lösemi < %0,5
- Akut karışık hücreli lösemi

Kronik lösemiler (% 3)

- Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi (KML)
- Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML)

AKUT LÖSEMİLER

Epidemiyoloji

Normal kemik iliğinde eritroid, miyeoloid ve megakaryositer serilerin ana, ara ve olgun hücreleri, periferik kanda da yine bu serilerin olgun şekilleri bulunmaktadır. Akut lösemide ise normal kemik iliği hücrelerinin yerini blast adı verilen farklılaşmamış ana hücreler almıştır. Blastlar kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemiye özgü ağır klinik tablonun oluşmasına yol açmaktadır (6). Çocuklarda lösemnin görülme sıklığı batı ülkelerinde yılda ortalama 4/100.000, Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1.5/100.000 olarak belirtilmektedir (7). Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), her yaşta görülmekle birlikte 2 ila 6 yaş arasında zirve yapmaktadır. Erkek çocuklarda kız çocuklardan biraz daha fazla görülmektedir (oran 1/1.2-1.3). Akut Myeloid Lösemi (AML) ise yaşamın ilk 2 yılında daha çok görülürken 9 yaş civarında azalma göstermektedir (8).

Sınıflandırma

Akut lösemi morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler karakteristiklere göre sınıflandırılabilir.

Morfolojik Sınıflandırma

French American British (FAB) çalışma grubunun oluşturduğu sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma ile lenfoblastlar 3 gruba ayrılmaktadır. FAB sınıflandırmasına göre çocukluk çağı ALL’lerinin % 85’i L1, % 14’ü L2 ve % 1’i L3 morfolojisine sahiptir (9). Tablo 2’ de lenfoblastların özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemilerde fab sınıflandırması (9)

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus Şekli	Düzgün konturlu, bazen çentikli	İrregüler, sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, Oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥1, veziküler
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Sitoplazmik bazofil	Hafif veya orta, Nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

İmmünolojik Sınıflandırma

ALL'nin immünolojik olarak sınıflandırılması ilk olarak 1970'li yıllarda yüzey belirteçlerinin kullanılmaya başlanması ile yapılmıştır. İmmünolojik sınıflama lenfositlerin yüzeylerinde ve stoplazmasında bulunan Cluster of Diferantiation (CD) olarak adlandırılan lenfoid farklılaşma antijenlerinin akım ölçer ile incelenmesine göre yapılmaktadır.

- 1) Pre-pre B: %5
- 2) Early Pre-B: %63
- 3) Pre-B: %16
- 4) B-Cell: %3
- 5) T-Cell: %12
- 6) Pre T-Cell: %1

Tablo 3. ALL'nin immünolojik sınıflandırılması.

B- hücre ALL	T- hücre ALL
Early pre-B ALL (pro-B ALL olarak da isimlendirilmektedir) - tüm vakaların %10'unu oluşturmaktadır.	Pre-T ALL – tüm vakaların %5-10'unu oluşturmaktadır.
Common ALL – tüm vakaların %50'inin oluşturmaktadır.	Mature T-cell ALL – tüm vakaların %15-20'sini oluşturmaktadır.
Pre-B ALL – tüm vakaların %10'unu oluşturmaktadır.	
Mature B-cell ALL (Burkitt lösemi) tüm vakaların %4'ünü oluşturmaktadır.	

(American Cancer Society, Childhood Leukemia, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003095-pdf.pdf>, Revizyon: 17/04/2015)

Klinik Bulgular

Akut lösemnin en önemli klinik belirti ve bulguları, kemik iliğinin ya da diğer organların lösemik hücrelerce infiltrasyonu, normal hematopoezin ve etkilenen organ fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Lenfoblast infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan kemik iliği yetersizliği, anemi, kanama ve enfeksiyonlara neden olur. Organ infiltrasyonları ise, büyüme ve fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. Hastalığın başlangıç bulguları hastadan hastaya değişmektedir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde belirti ve bulguların süresi 4 haftadan kısayken bazen aylar süren sinsi bir gidiş de görülebilmektedir. Hastalıkta en sık bulgu ateştir. Ateş, lösemi ya da enfeksiyona bağlı olabilir. Halsizlik, yorgunluk ve solukluk anemiye bağlı belirtilerdendir. Kemik ve eklem ağrıları, ayak üzerine basamama, topallama gibi belirtiler periost veya eklem infiltrasyonu ve kemik iliği alanının genişlemesiyle ilgilidir. Birçok hastada trombositopeniye bağlı başta peteşi olmak üzere kanama, iştahsızlık ve karın ağrısı sık görülen bulgulardandır. Daha nadir olarak baş ağrısı,

kusma, solunum sıkıntısı, oligüri ve anüri görülebilmektedir. Nadiren de olsa, ALL erken dönemde belirti vermez ve rutin muayene sırasında saptanabilmektedir (5).

Fizik muayenede ciltte solukluk, enfeksiyon bulguları, peteşi ve ekimozlar ile kemik ve eklem hassasiyeti dikkati çekebilmektedir. Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri blastik hücre infiltrasyon nedeni ile olguların yarıdan fazlasında büyük görülmektedir. Lökositoz ($>10.000/mm^3$), ALL'li hastaların hemen hemen yarısında saptanmaktadır. %20 hastanın ise lökosit sayısı $>50.000/mm^3$ ' dir. Anemi (Hb <10 gr/dl), yaklaşık %80 hastada tanı anında mevcuttur. Anemi şiddetli olsa dahi eritrositler genellikle normositik, normokromdur ve retikülosit sayısı düşüktür. Trombositopeni ($<100.000/mm^3$), hastaların yaklaşık %75'inde vardır (10). Tablo 4'de ALL'li hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

Tablo 4. ALL' de Klinik ve laboratuvar bulguları (10)

Klinik ve Laboratuvar Özellikler	
Semptom ve fizik muayene bulguları	Hastaların Yüzdesi (%)
Ateş	61
Kanama (peteşi, purpura vb)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
Laboratuvar özellikleri	
<u>Lökosit sayısı (mm³)</u>	53
<10.000	30
10.000 – 49.000	17
>50.000	
<u>Hemoglobin (g/dl)</u>	43
<7.0	45
7.0 – 11.0	12
<11.0	
<u>Trombosit sayısı (mm³)</u>	
20.000	28

20.000 – 99.000	47
>100.000	25

Tedavi

Dünyanın pek çok ülkesinde ALL’li çocukların tedavisinde iki büyük grubun tedavi protokolleri veya bu protokoller temel oluşturacak şekilde, o ülkenin koşulları göz önüne alınarak hazırlanan benzer tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Bu iki büyük gruptan birisi Kuzey Amerika kıtasındaki hemen hemen tüm merkezlerin katıldığı “Childrens Oncology Group (COG)”, diğeri de Almanya’nın Berlin, Frankfurt ve Münster şehirlerindeki merkezlerin birlikte başlattıkları ve bugün birçok ülkenin katıldığı “BFM Grubu” dur. Her iki grupta da tedavinin yönetimini prognostik faktörler belirlemektedir. ALL’de pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Ancak protokollerde genel olarak değişmeyen prognostik faktörler yaş, lökosit sayısı ve tedavi yanıtıdır.

Akut lenfoblastik lösemnin tedavisi remisyon indüksiyonu fazı, konsolidasyon fazı ve rezidüel hastalığı yok etmek için idame tedavisinden oluşmaktadır. Tedavi ayrıca santral sinir sistemi’ndeki (SSS) sekestre olmuş lösemik hücrelere bağlı gelişebilecek relapsı önlemek için klinik seyrin erken aşamalarından itibaren intratekal tedaviler verilmektedir. Hastalara risk gruplarına uygun kemoterapi protokollerinin uygulanması ile relapsların gelişmesi azaltılmıştır (11).

Remisyon İndüksiyonu Tedavisi

Remisyon indüksiyonu tedavisinin amacı başlangıçtaki lösemik hücre yükünün %99’undan fazlasını yok etmektir. Remisyon indüksiyonu tedavisi ile normal hematopoezise dönüşüm sağlanmaktadır. Tedavi süresi 4-8 hafta arasında değişmektedir. Bu faz glukokortikoid, vinkristin, doxorubisin, L-asparaginazı içerir. Bu indüksiyon rejimi, hastalar için yeterlidir.

Konsolidasyon (Yoğunlaştırma) Tedavisi

Normal hematopoezis ile birlikte yoğunlaştırma tedavisi genellikle ilaç dirençli rezidüel lösemi hücrelerini yok etmek ve relaps riskini azaltmak için

yapılmaktadır. Sıklıkla kullanılan ilaçlar yüksek doz metotreksat ve merkaptopurindir. Reindüksiyon tedavisinde vinkristin, kortikosteroid ve yüksek doz L-asparaginaz verilir.

İdame Tedavisi

İdame tedavisinde genel prensip, risk gruplarına uygun olacak şekilde relapsı önlemek için tedaviye devam etmektir. Her ne kadar çocukluk çağı vakalarının 2/3'si başarılı bir şekilde tedavinin yalnızca on iki ayı ile kür elde edebilirken, bu süre prospektif olarak kesin bir biçimde tanımlanamamıştır (12). İdame tedavide oral, günlük merkaptopürin ve haftalık metotreksat kullanılmaktadır.

LENFOMALAR

Çocukluk çağı lenfomaları Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) olarak ikiye ayrılmaktadır. Lenfomaların % 60'ını NHL, % 40'ını da HL oluşturur (13). Bu ikigrup morfolojik, immünolojik ve klinik olarak birbirinden farklıdır. Ülkemizde lenfomalar çok sık görülmektedir. Türk Pediatri Onkoloji Grubu (TPOG) verilerine göre lenfomalar akut lösemilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise lösemi ve santral sinir sistemi tümörlerinden sonra 3. sıklıkta görülmektedir (14,15). Etiyopatogenezinin açıklanmasında önemli gelişmeler olmasına karşın belirsizlikler sürmektedir. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun yanı sıra genetik ve otoimmün faktörler de sorumlu tutulmaktadır (14). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastalığın epidemiyolojik ve klinik özellikleri farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere nazaran erken yaş, erkek cinsiyet ve ileri evre hastalık oranları yüksektir (15).

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin hastalığı, ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından, lenf bezleri ve dalağın büyümesiyle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmış ve 1865 yılında Sir Samuel Wilks tarafından isimlendirilmiştir. 1898 yılında Sternberg ve 1902 yılında da Reed tarafından hastalığa özgü binükleer veya multinükleer dev hücreler tanımlanmıştır. Hodgkin lenfoma çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını

oluşturur. İnsidansı 1-10/100.000'dir (13). Tüm lenfomaların %10'unu, dünyada yıllık tüm kanser vakalarının % 0,6' sını HL'dır. Avrupa'da ise insidansı 100.000 kişide 2,4'dür ve %75'i erkektir (16).

Histopatoloji ve Sınıflama

Hodgkin Lenfoma, tümör dokusunun çok az bir kısmını (%1-2) oluşturan Reed-Sternberg (RS) hücreleri ile karakterize monoklonal bir lenfoid malignitedir. Tümör dokusunun geri kalan kısmını miks inflamatuvar hücrelerden (lenfosit, histiyosit, granulosit, eozinofil, plazma hücreleri ve fibroblastlar) oluşan mikroçevre oluşturmaktadır. 1966 yılında yapılan Hodgkin hastalığının Lukes-Butler sınıflamasının Rye modifikasyonu, tanı ve sınıflandırma için tüm dünyada 25 yıldır kabul görmüştür (17). Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu 1994 yılında sınıflamayı, biyolojik, klinik, immünofenotipik özelliklere göre REAL sınıflaması olarak yenilemişlerdir (18). Ardından tüm bu yenilikler WHO sınıflamasında toplanmıştır (19). Bu sınıflama Hodgkin hastalığını lenfoma olarak kabul etmekte ve biyolojik, histolojik ve klinik özellikleriyle birbirinden farklı klasik Hodgkin lenfoma (KHL) ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) olmak üzere 2' ye ayrılmaktadır. Tablo 5'de Hodgkin lenfoma sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 5. Rye sınıflamasına göre Hodgkin lenfoma sınıflaması (18)

1. Lenfosit zengin (Lymphocyte Rich-LR)
2. Nodüler sklerozan (Nodular Sclerosis-NS)
3. Karışık hücreli (Mixed Cellularity-MC)
4. Lenfosit fakir (Lymphocyte Depleted-LD)

Tablo 6. WHO Hodgkin lenfoma sınıflaması (19)

1. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)
 - a) Lenfosit zengin (Lymphocyte Rich-LR)
 - b) Nodüler sklerozan (Nodular Sclerosis-NS)
 - c) Karışık hücreli (Mixed Cellularity-MC)
 - d) Lenfosit fakir (Lymphocyte Depleted-LD)

2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

Hodgkin lenfomanın etyolojisi bilinmemektedir. Ancak etiyolojisinde rol alan risk faktörleri; enfeksiyöz faktörler, immünite ve genetik yatkınlık olarak üç alt grupta toplanabilir(20). Enfeksiyöz faktörler Epstein Barr Virüs (EBV)'nin HL ile birlikteliği birçok epidemiyolojik ve serolojik çalışmalarla gösterilmiştir. EBV ile enfekte RS hücreleri ve varyantları Latent Membran Protein 1 (LMP1), Latent Membran Protein 2A (LMP2A), Epstein Barr Nükleer Antijen-1 (EBNA-1) salgırlar. LMP1, bcl 2 (apoptozisi inhibe eden gen) ekspresyonunu arttırarak B hücrelerini apoptotik hücre ölümünden korumaktadır. Bu da HL'nin bazı alt gruplarında EBV'nin rolünü düşündürmektedir (21). Diğer önemli etiyolojik faktör immün yetmezliklerdir. Özellikle Ataksi Telenjektazia, Wiskot Aldrich Sendromu ve Bloom sendromunda HL daha sık görülmektedir. İmmün yetmezlikli vakalarda en sık (%75) MC ve LP tipleri görülmekte olup, genetik nedenlerden ziyade bozuk immüniteye bağlı daha fazla EBV enfeksiyonu geçirilmesi ile açıklanmaktadır (15). HL'nin birden fazla aile bireyinde görülmesi genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmüştür. Birden fazla çocuğunda HL saptanan ailelerde insan Lökosit Antijen (HLA) grubundan A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü bildirilmiştir (22). Ayrıca monozigotik ikizlerde HL insidansının dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (21). HL'da tümör dokusunda RS hücrelerinin az olması onkojen ve tümör süpresör gen mutasyon çalışmalarında zorluk yaratmaktadır. Bu güçlüğe rağmen rağmen bazı vakalarda bcl-2 gen translokasyonu, P53 ve CD95 gen mutasyonları bulunmuştur (15).

Klinik Bulguları

Hodgkin Lenfoma hastalarının yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu lenf bezlerinin büyümesidir. Tutulan lenf nodu lastik kıvamında elastik ve ağrısızdır. Ender olarak ağrı da görülebilmektedir. Lenfadenopatilerin, en sık görüldüğü yer %80 oranında servikal bölgedir. Servikal bölgenin tutulumu tek veya iki taraflı olabilmektedir. İlk gelişte mediastinal bölgenin de tutulumu %60 oranında eşlik

edebilmektedir. Ayrıca aksiller bölge, inguinal bölge ve retroperitoneal bölge de tutulabilmektedir. Bir lenf nodu veya nodal kitlenin ≥ 10 cm olmasına bulky hastalık denmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda prognostik önemi olan B semptomları vardır. B semptomları son 6 ayda tekrarlayan sebebi bilinmeyen ateş, %10'dan fazla kilo kaybı ve tekrarlayan gece terlemeleri olarak tanımlanmaktadır(23).

Hodgkin Lenfomanın Tanısı ve Evrelendirilmesi

Tanı için lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsinin histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekir. Fakat lenfoma hücrelerinin tam karakterinin belirlenmesi için genişletilmiş immünofenotipik incelemeye ihtiyaç vardır. Dikkatli bir fizik muayene ve lenf nodu muayenesi yapılmalıdır. Mutlaka ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı ve kardiyopulmoner şikayetleri de içeren iyi bir hikaye alınmalıdır. Tanı esnasında Waldeyer halkasını da içine alan bütün açık alan lenf nodları palpe edilmeli ve büyümüş olan lenf nodları ölçülmelidir. Biyokimyasal çalışmalarda serumda karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, çinko, bakır, ferritin, haptoglobulin ve düzeylerine bakılmalıdır. Tam kan sayımı ve sedimentasyon düzeyi ölçülmelidir. Toraks görüntülenmesi için ilk planda arka-ön ve yan akciğer grafisi istenmelidir. Pulmoner parankim, göğüs duvarı, plevra ve perikard Hodgkin hastalığının en çok tutulan ektranodal bölgesidir. Bu bölgelerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi için toraks tomografisi çekilmesi gerekir. F-Florodeoksiglukoz (FDG) ile PET taraması (FDG –PET) başlangıç evrelemesinde ve tedavi sonrası değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntemdir. Evrelemede Ann Arbor evreleme sistemi yaklaşık olarak üç dekattır evrensel olarak kullanılmaktadır (24). HL aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. Alt evre A, asemptomatik hastalığı belirtir. Alt evre B, B semptomlarını içerir. Alt evre E minimal ekstralatenfatik hastalığı belirtir (24).

Hodgkin Lenfomanın Tedavisi

HL tedavisinde, kemoterapi ve düşük doz (20-25 Gy) tutulmuş alan radyoterapisinden (involved field radiotherapy-IFRT) oluşan kombine model tedavi benimsenmiştir. Bu tedavi biçimiyle yanıt oranları %90' lara kadar ulaşmaktadır. Standart kemoterapide kızlarda OPPA (Vincristine, prednizolon, prokarbazin,

adriablastin) erkeklerde OEPA (Vinkristin, Etopozid, Prednizolon ve Adriablastin) kullanılır. Seçilmiş hastalarda tek başına kemoterapi tedavi edici olabilir. Tek başına kemoterapi radyasyona bağlı büyüme gelişme geriliğini, tiroid ile kardiyopulmoner foksiyon bozukluklarını ve radyoterapiye bağlı ikincil kanser gelişim riskini azaltır .

Hodgkin Dışı Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomalar; B hücre öncülleri, T hücre öncülleri, matür B veya T hücrelerinden oluşan lenfoid dokuların oluşturduğu solid tümörleri içeren bir grup hastalıktır (19). Hodgkin Dışı Lenfomalar (NHL) immün sistem ve lenfoid dokudan köken alan, HL olarak sınıflandırılmayan malign tümörlerdir. NHL, lenfoid hücreleri içerdiğinden, kökeni, yayılımı açısından çocukluk çağı lösemilerini andırır (25). NHL'ler tüm çocukluk çağı lenfomalarının %60'ını kapsamakta olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin de % 6-8'ini oluşturmaktadırlar (26). NHL 10 yaş altında Hodgkin lenfoma (HL)'ya oranla daha sık görülmekte iken 10 yaşında sonra HL insidansı hızla artarak 15-19 yaşları arasında NHL insidansının iki katına yükselmektedir (27).

NHL etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte doğumsal ve edinsel immün yetmezliklerde NHL gelişme riskinde artış olduğu görülmektedir. NHL gelişimi ile ilişkilendirilen diğer durum EBV enfeksiyonudur. Gelişmiş ülkelerde nüfusun %90'ı, gelişmemiş ülkelerde ise %99'u EBV ile enfektidir. Birincil enfeksiyon sıklıkla sessiz seyrederek ve virüs B hücrelerin sitoplazmasında plazmid olarak kalır. Burkitt lenfomanın endemik olduğu Afrika ve Yeni Gine'de EBV genomu, tümör dokusunda gösterilmiştir. Ancak endemik olmadığı bölgelerde Burkitt lenfoma hastalarının yalnızca %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir (28).

NHL patogenezinde farklılaşma basamaklarının birinde kalmış olan immatür lenfoid hücre gruplarının kontrolsüz klonal proliferasyonu sorumlu tutulmaktadır. Güncel bilgiler ışığında lenfomalar proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozisi (programlı hücre ölümü) etkileyen genetik bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. NHL'lerin tüm histolojik alt gruplarında tekrarlayan kromozomal translokasyonlar görülür. Translokasyonlar hücre proliferasyonunda esas olan genlerde, hücre siklusunda ya da apoptotik yollarda yer alan kritik genlerde olabilmektedir (26).

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Çocukluk çağı NHL'lerin REAL ve WHO sınıflamaları Tablo 7'de verilmektedir (29).

Tablo 7. Çocukluk çağı NHL'lerin WHO-REAL sınıflaması (29)

B-Hücre Neoplazileri	
	<ul style="list-style-type: none">* Prekürsör B hücre neoplazileri<ul style="list-style-type: none">-Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma*Olgun (Periferal) B hücre neoplazileri<ul style="list-style-type: none">-Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma-B hücreli prolenfositik lösemi-Lenfoplazmositik lenfoma-Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma (villuslu lenfositli splenik lenfoma)
Hairy	<ul style="list-style-type: none">cell lymphoma-Diffüz büyük B hücreli lenfoma-Burkitt'in lenfoma/lösemisi
T ve NK (Naturel Killer) hücre neoplazileri	
	<ul style="list-style-type: none">*Prekürsör T hücre neoplazileri<ul style="list-style-type: none">-Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma (Prekürsör T akut lenfoblastik lösemi)*Olgun (Periferik) T hücre neoplazileri<ul style="list-style-type: none">-T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi-Agresif NK hücreli lösemi-Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1+)-Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip-Enteropati Tip T hücreli lenfoma-Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma-Mycosis fungoides/Sezary sendromu-Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma-Sınıflanamayan periferik T hücreli lenfoma-Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma-Primer sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma-Hepatosplenik gamma/delta T hücreli lenfoma

Tanı ve Evreleme

NHL tanısı temel olarak histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler ile konur. Hastalarda sitogenetik ve moleküler incelemeler de yapılabilir. NHL şüphesi taşıyan olgularda tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek

fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), sedimantasyon, ürik asit düzeyleri değerlendirilmelidir. Eşlik eden mediastinal lenfadenopati ya da effüzyon açısından akciğer grafisi ve hastalığın yayılımının net değerlendirilebilmesi için toraks ve batin bilgisayarlı tomograflerinin çekilmesi gereklidir. Doku tanısı için çıkarılabilir kitle ya da lenf nodunun eksizyonel biyopsisi yapılır. Çıkarılamayan çok büyük kitlelerden ultrason eşliğinde tru-cut iğne biyopsisi ve malign effüzyon (asit ya da plevra sıvısı) varlığında parasentez ya da torasentez yapılarak sitolojik ve immünofenotip inceleme ile tanı konulur. Özel genetik translokasyonlar, T ve B hücre gen yapılanması için Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) veya kantitatif RT-PCR teknikleri ile moleküler gen ekspresyon profili için oligonükleotid microarray analizleri kullanılabilir (26). Hastalığın evrelendirilmesi için St. Jude Evrelemesi kullanılır (Tablo 8).

Tablo 8. Non-Hodgkin Lenfoma’da St. Jude Evrelemesi

Evre I Mediasten ve abdomen dışı olmak koşuluyla tek bir bölgede ektranodal tümör ya da nodal tutulum
Evre II Tek bir ektranodal tümör ile birlikte bölgesel lenf nodu tutulumu
Diafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla nodal tutulum
Diafragmanın aynı tarafında iki ektranodal tümör ± bölgesel lenf nodu tutulumu çoğunlukla ileoçekal bölgede çıkarılabilen primer gastrointestinal tümör ± mezenterik lenf nodu
Evre III Diafragmanın her iki tarafında yer alan iki ektranodal tümör
Diafragmanın her iki tarafında yer alan iki ya da daha fazla lenf nodu tutulumu
Tüm primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral, timik)
Tüm yaygın primer intraabdominal hastalık
Tümör lokalizasyonundan bağımsız tüm paraspinal ve epidural tümörler
Evre IV Tanı sırasında MSS ve/veya kemik iliği tutulumu gösteren yukarıdaki tümörlerden herhangi biri

Tedavi

Çocukluk çağı NHL'lerin tedavileri tümörün histopatolojik alt gruplarına, hastalığın yaygınlığına (lokalize: evre I-II ya da yaygın: evre III-IV) ve risk gruplarına göre düzenlenir. Çocukluk çağı NHL tedavisinde başlıca tedavi yöntemi kemoterapi olup cerrahi ve radyoterapinin rolü minimaldir. Son yıllarda SSS profilaksisi için intratekal (IT) ve yüksek doz sistemik kemoterapi (metotreksat, Ara-C) tedavilerinin kullanılması ön plana çıkmıştır. Özellikle multiajan kemoterapi protokollerinin kullanımı ile NHL prognozunda belirgin bir iyileşme olduğu görülmektedir (26,30). Tedavi protokolleri kürler şeklinde kortikosteroid, vinkristin (VCR), siklofosamid (CPM) ya da ifosfamid (IFOS), yüksek doz metotreksat (HD-MTX), sitozin arabinozid (Ara-C), etoposid (VP-16) ve üçlü intratekal (MTX, Ara-C, kortikosteroid) tedavi ile geniş, çok merkezli çalışmalarda EFS oranlarının %90'lara ulaştığı görülmektedir (31).

ANTRASİKLİNLER

Çocukluk çağı kanserlerinde morbite ve mortalitenin en önde gelen sebeplerinin başında kardiyovasküler sorunlar gelmektedir (32). Antrasiklinler, çocukluk çağı malignitelerinde ve solid tümörlerde sıklıkla kullanılan fakat etkin olduğu kadar kalıcı ve progresif kardiyolojik zarar veren ajanlardır. Radyoterapi ile birlikte kullanıldığında bu zararlı etkiler daha da artmaktadır (33).

Antrasiklinler polisiklik, aromatik, kırmızı pigmentli antibiyotiklerdir. Klinik olarak kullanılan anti-tümör kuinonların en büyük sınıfını oluşturmaktadır. İlk antrasiklinler, 1960'ların başlarında esas olarak Adriatik Denizi yakınlarında elde edilmiş bir aktinomiçes türü olan *Streptomyces peuceitus*'dan izole edilmiştir. Antrasiklinler adriamisin ve daunorubisin olarak adlandırılmıştır (34). Son 20 yıl, anti-tümör aktivitesi ve/veya kardiyak toksisite ile ilgili olarak adriamisin ve daunomisininden üstün yeni antrasiklinlerin belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır. Yaklaşık 2000'den fazla analogun bulunmasına rağmen sadece epirubisin ve idarubisin klinikte kullanılmaktadır. Epirubisin, amino şekerde 4'-epi analogunun yer değiştirmesi ile oluşan adriamisin türevidir. İdarubisin ise C-4'te metoksi grubundan yoksun DNR türevidir (35).

Doksorubisin (Adriyamin)

Kanser tedavisinde en sık kullanılan kemoterapötiklerden biridir. Antrakinon, kromofor ve aminoglikozidleri içeren 4 halkadan oluşur. Daunorubisinden farkı C14 pozisyonunda hidroksil halkası taşımasıdır. Bu özellikleri antitümör aktivitelerinin farklı olmasını sağlar. Doksorubisin hücre içinde çok hızlı ilerleyip, nükleustaki DNA baz çiftleri arasına girerek topoizomerez II ve helikazı inhibe eder. Bu enzimatik olayın gerçekleşmesi için NADPH gereklidir. Sonuçta antiproliferatif ve antineoplastik etkiyi sağlayan alkol (doksorubisinol) ürünü açığa çıkar (34). Doksorubisin, demir ve bakırı güçlü bir şekilde bağlama özelliğine sahiptir. Oksijen varlığında doksorubisin-demir kompleksi oluşmakta ve enzimatik ya da enzimatik olmayan yollarla Fe+3 doksorubisin kompleksi bir elektron alarak Fe+2 doksorubisin kompleksine indirgemektedir. Bu reaksiyonun tersi durumunda serbest O₂ - radikali oluşur (36). Özellikle Fe-doksorubisin bileşikleri reaktif oksijen radikalleri olmadan da lipid peroksidasyonunu başlatabilirler. Fe+3 doksorubisin bileşikleri, mitokondriyal ve sarkoplazmik retikulum membranlarının iç yapısında bulunan fosfolipid olan kardiyolipine güçlü bağlanma özelliğine sahiptir. Ortaya çıkan serbest radikaller oldukça toksik olup, membran transport fonksiyonlarını inhibe ederek mitokondri, sitoplazmik yapılar ve hücre membranına zarar verirler; ayrıca hücre içi antioksidan savunma sistemlerini baskılayarak, mikrozomal ve mitokondriyal lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Bu etkileri kümülatif doz artmasıyla dahada belirgenleşmektedir (37).

Daunorubisin

Streptomyces peucetius adlı mantardan 1960'lı yılların başında ADR ile birlikte üretilmiştir. Özellikleri ADR'e benzer; aralarındaki tek fark ADR'in yan zinciri alkol ile sonlanırken daunorubisinin metil ile sonlanmasıdır. Bu durum daunorubisine daha az polar ve daha fazla yağda çözünür özellik kazandırmakta, hücre içi metabolitlerinin (daunorubisinol) konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Hücre içi bu birikim önemli sorunlara yol açabilmektedir. Daunorubisinin aktivitesi, kardiyak etkileri, demir ve bakıra olan ilgisi ADR'e

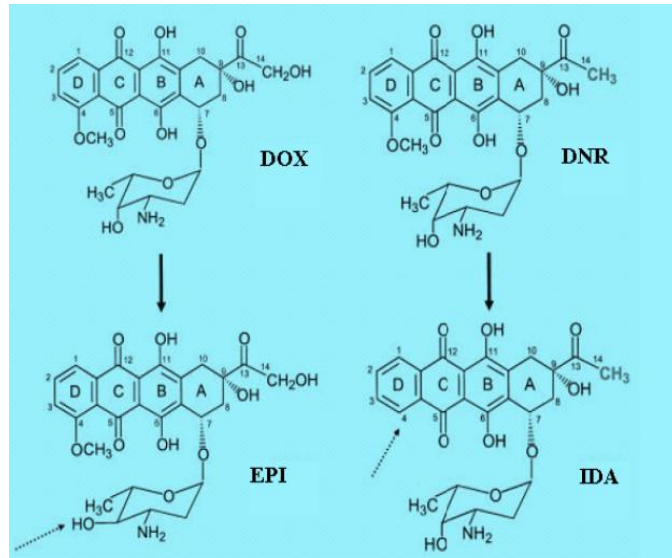
benzer özellik göstermektedir. Kümülatif doz sınırı 450–600 mg/m² olup bu dozun üzerine çıkılmaması önerilmektedir (34).

Epirubisin

Epirubisin; doksurubisinin daunosamin amino glikozlarına bağlı olan C4 hidroksil grubunun aksiyalden ekvatoryal pozisyona doğru yapılanmış epimeri olup, doksurubisinin yarı sentetik türevidir. Bu farklılık epirubisine vücut klirensinde artma ve yarılanma ömründe kısalma gibi özellikler kazandırmakta ve daha yüksek dozların kullanılmasına olanak sağlamaktadır (34).

İdarubisin

İdarubisin daunorubisinin analogu olup yapısında sadece 4-metoksi grubu eksiktir. Daunomisine göre daha lipofilik olması hücre içinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasını sağlamaktadır. İdarubisin-topoizomeraz II-DNA üçlüsü dayanıklı molekölolması nedeni ile oral olarak da kullanılabilir. Bazı çalışmalarda idarubisin, doksurubisin ve daunorubisine göre daha az kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yeterli çalışma bulunmaması nedeni ile idarubisinin kardiyak güvenliği henüz bilinmemektedir (34).



Antarsiklinlerin Etki Mekanizmaları

Doksorubisin, daunorubisin adriyamisin gibi antrasiklin grubu kemoterapitik ajanlar kullanımı son 25 yılda etkin bir şekilde kullanılması sağ kalım oranlarını arttırmıştır. Bu ilaçlar antikanser etkilerini hücre çoğalması sırasında, topoizomeraz 2 aktivitesinin engellenmesi yoluyla DNA baz çiftleri arasındaki bağlantıyı kesintiye uğratarak göstermektedirler. Bununla birlikte hücre membranlarındaki iyon transportunu etki edip negatif iyon dengesini bozup hücre içi serbest radikallerin oluşumunu sağlayarak hücre hasarı oluşturur (38). Kapsamlı çalışmalara rağmen bazı etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Bir hipoteze göre de ATP üretiminin azalması sonucunda mitokondride protein yapımı azalır ve hücre içi oksidan stres artar (38). Oksidan stres hipotezi en çok kabul gören hipotezdir. Antrasiklinler hücre içi demir ile kompleks oluşturarak serbest radikaller oluşumuna neden olur, sülfid bağı içeren peptidlerin tükenmesine, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarına neden olur (38). Kalp kardiyomiyositleri içinde yüksek düzeyde fosfolip (kardiyolipin) içeren mitokondri fazla olduğu için diğer sistemlere göre daha hassastır. Kardiyolipin antrasiklinlere karşı yüksek afiniteye sahip olduğu için kardiyomiyositlere pasif geçişlerini sağlar ve hücre içinde aşırı birikmelerine sebep olur (39). Ayrıca kalbin antrasiklinler tarafından oluşturulan serbest radikalleri temizleme yeteneği daha azdır (38). Artan stres ve serbest radikaller sayesinde DNA, sarkomer, myofilamentlere etki ederek miyosit hasarlarına neden olur. Böylelikle doku ve organ hasarı gelişerek sol ventrikül diyastolik kasılması azalır (38).

Özetle antrasiklinler etkilerini aşağıdaki mekanizmalarla gösterirler:

1. Topoizomeraz II, RNA polimeraz ve sitokrom C oksidaz ve diğer bazı enzimlerin inhibisyonu
2. DNA arasına girme (interkalasyon); büyük moleküllerin sentezinin engellenmesi
3. Reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve demir şelasyonu; serbest radikaller oluşturarak DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu
4. DNA'ya bağlama ve alkalizasyonu
5. Direkt membran etkisi

6. Apoptozun indüksiyonu

Antrasiklinlerin Kardiyotoksitesisi

Kardiyotoksisite riski kümülatif dozu geçen antrasiklin alımıyla artmaktadır. Kümülatif dozun 500 mg/m² geçmesiyle birlikte kardiyak hasarlar oluşmaya başlamaktadır (40). Nysom ark. tarafından yapılan bir çalışmada (41), 244-500 mg/m² doz antrasiklin tedavisinden 8.1 yıl sonra geç antrasiklin kardiyotoksitesisi olarak sol ventrikül depresyonu ve sol ventrikül kasılma zamanında kısalma olduğu saptanmış fakat bunlar düşük doz diğer üç kohort çalışmasında saptanmamıştır (0-23,45 ve 73-301 mg/m²) (42). Çocuklarda yapılan son çalışmalardan birinde; düşük doz tedaviden (180-240mg/kg) 13 yıl sonra hastaların %30'da subklinik semptomlar görülmüştür (42). Bu bulgular antrasiklin güvenli doz aralığının olmadığını göstermiştir. Hatta 100 mg/m² gibi düşük dozlarda bile kardiyak semptomlar gelişebilmektedir (41,43, 44). Kız çocuklarında kardiyotoksisite riski erkeklere göre daha fazladır (45). Bu risk konjenital kalp hastalığı olan trizomi 21'li hastalarda daha da artmıştır (46). Sınırlı etkinlikte olmakla birlikte diğer risk faktörleri arasında endokrinopatiler enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, obezite ve metabolik hastalıklar, gelişme geriliği, sedanter yaşam tarzı, pulmoner hastalık, kas-iskelet sistemi hastalıkları, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, genetik yatkınlık, prematüre olma gibi durumlar bulunmaktadır. Bu yüzden tedaviye başlanmadan önce bu durumlar gözden geçirilmelidir (45). Bu bağımsız risk faktörleri sebebiyle aynı tedavi rejimi uygulanan hastalarda bile farklı etkiler ortaya çıkabileceği gerçeğini göz önüne sermektedir (45). Örneğin, hemakromatoz HFE gen mutasyonu ile oluşan genetik bir hastalıktır ve demir metabolizmasında sorunlar açar, bu hastalık ise antrasiklin kardiyotoksitesisine yatkınlığı artırır (47). Obezite iyi bilinen bir kardiyak risk faktörüdür (48). Diyetinde yağ oranı az olan hastalarda kardiyotoksisite riski daha az saptanmıştır (47). Cinsiyette bir risk faktörüdür. Aynı rejim tedavi gören hastalarda kızlarda erkeklere göre daha fazla kardiyotoksisite riski saptanmıştır (49). Bu risk tam aydınlatılmamış olmakla birlikte kızlarda erkeklere göre daha fazla yağ dokusu olmasıyla ilişkilendirilmiştir (50).

Antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisite akut, subakut ve geç dönem olmak üzere üç kısımda incelenir (36,51):

Akut Dönem

Repolarizasyon anormallikleri, sinüs taşikardisi, QT intervalinde uzama, QRS voltajında azalma gibi ritim sorunları, hipotansiyon ve kardiyak fonksiyonlarda hafif bozulma görülebilir. Doksorubisin infüzyonuna başlanmasının ardından 24 saat içinde gelişen miyokardit-perikardit sendromları bildirilmiştir. Ancak ortaya çıkan bu durumlar geri dönüşümlüdür ve kalpte kalıcı hasara yol açmaz (36,51).

Subakut Dönem

Birkaç hafta ile 12 ay arasında değişen sürede toksisite bulguları ortaya çıkabilir. Bu dönemde kalp yetmezliği ve dilate kardiyomyopati görülebilir; etki kalıcıdır ve %60 mortaliteye neden olur (36,51).

Geç Dönem

Tedaviden bir ile 20 yıl arasında gelişir, kalp yetmezliği bulguları ve kardiyak fonksiyon bozuklukları izlenebilir. Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenleridir (36,51).

Doksorubisin tedavisi alan yetişkin hastalarda geç kardiyomyopati riski, kümülatif dozun 300 mg/m² olması durumunda %1 olup, doz 450 mg/m² çıktığında ise %4'e çıkmaktadır. Çocuk hastalarda doksorubisin dozunun 770 mg/m² olması durumunda toksisite riskinin %30-40'lara yükseldiği bildirilmiştir (51). Doksorubisin kümülatif dozunun 550-600 mg/m² arasında olması durumunda kardiyomyopati riski belirgin olarak artmaktadır; bu nedenle kümülatif dozun 500 mg/m² üzerine çıkılması önerilmemektedir (34). Tablo 9'da WHO 'ya göre kardiyak toksisite sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 9. WHO'nun kardiyak toksisite sınıflandırma kriterleri

Kardiyak Toksikite DSÖ Sınıflaması	0	1	2	3	4
Aritmi	Yok	Semptom yok ya da tedavi gerektirmiyor	Tekrarlayıcı olup tedavi gerektirmiyor	Tedavi gerektiriyor	Hipotansiyon VA, defibrilasyon yapılmış
Kardiyak Fonksiyon	Normal	Semptom yok Başlangıç değere göre EF' de %20' den az düşüş	Semptom yok Başlangıç değere göre EF' de %20'den fazla düşüş	Hafif KKY, tedavi ile KKY genilemiş	Ağır KKY
FK	>%30	25<FK≤30	%20<FK≤%25	%15<FK≤%20	≤%15

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, VA: Ventriküler aritmi

Antrasiklin Kardiyotoksitesini Önleme Stratejileri

Bolus Şeklinde Antrasiklin Verilmesi Yerine Sürekli İnfüzyon Şeklinde Verilmesi

Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada antrasiklin verilmesi sonrası yapılan erken değerlendirmeye göre sürekli antrasiklin verilen gruptaki antrasiklin toksisitesi bolus şeklinde verilenlere göre daha az saptanmıştır (52). Ancak bu bulguları

destekleyen ve pediatrik yüksek riskli lösemi hastaları değerlendiren bir çalışma yoktur. Ayrıca antrasiklinlerin bolus ve sürekli verilmesi arasında uzun vadede 10 yıllık sağ kalım üzerine anlamlı farklılık saptanmamıştır (53).

Antrasiklinlerde Yapısal Değişiklikler

Toksisiteyi önlemek için bir başka seçenek olarak antrasiklinlerde yapısal değişiklikler yapılmıştır. Doksurubisinin yapısal analogu olan ve doksurubisinle aynı etkiye sahip olan epirubisin daha az toksik etkiye sahiptir. Örneğin epurubisinde 900 mg/m² değerindeki kümülatif doz, doksurubisindeki 450 mg/m² değerindeki kümülatif doza eşittir (54). Doksurubisinle epirubisin karşılaştıran çalışmalarda erken klinik kalp yetmezliği sıklığı bakımından anlamlı bir fark bulunamadı (55). Bununla birlikte bu çalışmalarda geniş güven aralığı ve düşük relatif risk açısından epurubisin daha üstün bulundu (55). Bu çalışmalar solid tümörlü yetişkinlerle sınırlıdır (55). Yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise 360 mg/m² gibi düşük doz kümülatif değerinde bile subklinik semptomlar saptanmıştır (56). Fakat bu analoglar için çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar yoktur.

Lipozomal Antrasiklinler

Onkolojik hastalarda lipozomal antrasiklinler kullanımı daha iyi ve güvenlidir (57). Lipozomal antrasiklinlerin iki formları mevcuttur: pegile PLODX/Doxil/CAELYX® ve nonpegylated Tl-D99/Myocet. Pegile antrasiklinler, normal antrasiklinler ile karşılaştırıldığında, daha uzun bir yarılanma ömrüne, daha uzun plazmadan temizlenme süresi ve daha uzun bir sirkülasyon süresine sahiptir (58). Bu özellikleri ile kanser hücrelerine daha düşük dozlarda daha uzun süre ve etki ederler (58). Böylelikle onkolojik etkinliği korurken kardiyotoksisite yan etkisi azaltılmış olur (58). Fakat çocuklarda yeterli randomize çalışma yoktur (58). Sadece 1 çalışma vardır oda akut myeloid lösemili bir hastada relaps olduktan sonra lipozomal daunorubisin kullanılmıştır (59).

Kalp Koruyucu Maddelerin Kullanımı

Dexrazoxane

Deksrazoksan demir antrasiklin komplekslerinin oluşumunu azaltan, demir bağlama maddesidir (42,60). Bu demir antrasiklin komplekslerinin oluşumu azaltılırsa antrasiklinlerin kardiyotoksisiteye neden olan serbest radikal oluşturması azaltılarak kardiyotoksisite azaltılmış olur (60,43). Ayrıca topoizomeraz 2 beta ya etkiederek doksurubisin bağımlı DNA hasarını antogonize eder (61). Lipshultz ve arkadaşları tarafından randomize kontrollü bir çalışmada (60) özellikle yüksek riskli akut lösemi hastalarına doksurubisin ve doksurubisin + deksrazoksan kontrollü bir şekilde verilmiştir (60). Serum kardiyak troponin konsantrasyonları ile ölçülen kardiyak hasar ikinci grupta belirgin olarak azalmış ve aynı zamanda relaps sağkalım oranları deksrazoksan ve doksurubisin alan grupta daha iyi saptanmıştır (60).

Carvedilol

Carvedilol lipit peroksidasyonu önleyerek, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek ve E vitamin seviyelerini artırarak kardiyotoksisitenin azalmasını sağlar (62). Bu mekanizmaların bazıları, in vitro çalışmalarla kanıtlanmıştır (62).

Koenzim Q

Koenzim Q mitokondirial solunum zincirinin önemli bir enzimi olan antioksidan maddedir. Tedaviye koenzim Q eklenen hastalarda kliniğin hafiflediği görülmüştür (63). Koenzim Q nun çocuklarda doksurubisine bağlı kardiyotoksisiteyi azatlığını gösteren bir çalışma vardır (64).

KARDİYAK TOKSİSİTE TANI ve İZLEMİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Elektrokardiyografi (EKG)

Kardiyak toksisite izleminde 12 derivasyonlu EKG kolay uygulanması, ucuz ve güvenilir olması nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir. Supraventriküler ventriküler taşikardi, T dalgasında düzleşme, QT intervalinde uzama, R dalgası amplitüdünde azalma, QRS voltajında azalma ve ST-T değişiklikleri akut, subakut

ve kronik dönemde görülebilen ve antrasiklin kardiyotoksitesine özgül olmayan değişikliklerdir (37,65). Akut dönemde ortaya çıkan EKG değişiklikleri genellikle kalıcı olmayıp tedavinin kesilmesini gerektirmez. EKG bulguları ile antrasiklin kardiyomyopatisinin klinik ve patolojik bulguları arasında ilişki yoktur. Nadir de olsa kalıcı ritm bozukluklarının tedavisi gerekebileceğinden, antrasiklin tedavisi sırasında ve sonrasındaki kontrollerde hastalara EKG çekilmesi önerilmektedir (37,66).

Beyin Natriüretik Peptit (BNP) / N-Terminal Pro BNP (NT-proBNP)

İnsan vücudunda 3 ana natriüretik peptit bulunmaktadır. Atrial natriüretik peptit (ANP); atriumlar tarafından üretilir, beyin natriüretik peptit (BNP) kalpte ventriküller tarafından sentezlenir, C-tip natriüretik peptit ise beyinde sentezlenir. Pro-BNP bir pro (öncül) protein olup 32 aminoasitlik aktif BNP' ye ve N terminalinde NT-proBNP olarak adlandırılan 76 aminoasitlik iki parçaya ayrılır. NT-proBNP' nin BNP' ye kıyasla bazı avantajları bulunmaktadır. Daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Oda sıcaklığında 7 gün stabil kalabilmektedir (BNP için bu değer 1 gündür). Kalp hastalığı olan hastalarda BNP' ye oranla 2 ya da 10 kat daha fazla saptanmaktadır (67). BNP/NT-pro BNP ventriküllerden volüm ve basınç yükselmesine bağlı olarak salgılanmaktadırlar. Vücutta temel olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon etkisi göstermektedir. BNP sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede duyarlıdır. BNP düzeyindeki artış konjestif kalp yetmezliğinin şiddeti ile doğru orantılıdır (68).

Bir çalışmada, solid tümörü olan ve antrasiklinle tedavi edilmiş olan 34 hasta geç kardiyak toksisite açısından değerlendirildiğinde; tedavi almış olan hastalarda BNP düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (69). BNP ya da pro-BNP düzeyinin normal saptanmasının kalp yetmezliği açısından yüksek negatif gösterge değeri vardır. Hatta kalp yetmezliğini klinik olarak izlemek yerine NT-proBNP düzeylerine göre tedavi planlanmasının daha az kardiyovasküler komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (70). Antrasiklin tedavisi almış hastalarda, kümülatif doz düşük bile olsa geç kardiyak toksisite geliştirmeye yatkın olan hastaların artmış BNP ve NT-proBNP değerlerine sahip olduklarını gösteren

çalışmalar bulunmaktadır (69,117). Germanakis ve arkadaşları doksorubisin tedavisi almış ve asemptomatik 19 hastada sol ventrikül kitlesi ile NT-proBNP arasında negatif korelasyon bulmuştur (71). Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında antrasiklin tedavisi alan hastalarda erken dönemde ve tedavi sonrası izlemlerde NT-proBNP ve BNP değerlerinin ölçülmesi, klinisyenlere toksisite açısından ileriye dönük yararlı bilgiler verebilmektedir (117,118).

Troponin I

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin I (cTnI), Troponin T ve Troponin C alt grupları vardır. Bunlardan Troponin I normal şartlar altında myokard hasarı olmadan serumda tespit edilemez veya çok düşük düzeylerde saptanabilirken akut miyokard enfarktüsü, akut myokardit, künt kardiyak travma gibi myokard hasarı oluşturan durumlarda kardiyak hasarı göstermede oldukça spesifiktir (72). Klinik duyarlılıklarının yüksekliği, kalp dokusunda diğer belirteçlere kıyasla yüksek düzeyde bulunmaları, sağlıklı kişilerde ise dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır (73). Öztarhan ve ark. (74) 2011 yılında antrasiklin tedavisi alan 276 kişilik prospektif çalışmasında troponin I değerlerinin tedaviyle birlikte değişimi incelenmiştir. Yaklaşık 7 yıl süren bu çalışmada hastalar 3 fazda değerlendirilmiş. Her fazda aldıkları kümülatif antrasiklin dozları artamaktaydı. Kümülatif antrasiklin dozlarının fazlarla birlikte artmasıyla birlikte troponin I değerlerinin arttığı tespit edilmiş. Aynı fazlarda bulunan hastaların troponin I yükseklikleri benzerdi.

Ekokardiyografi (EKO)

Günümüzde kardiyoloji alanında kullanılan en değerli non-invaziv yöntem ekokardiyografidir. Farklı teknikleri içinde barındıran EKO kalbin yapısı, fizyolojisi ve hemodinamiği hakkında bilgi vermektedir. Konvansiyonel M-mod ve iki boyutlu EKO, kalp boşluklarını çevreleyen duvarlar, büyük damarlar, kapaklar ve perikard gibi solid yapılardan geriye yansıyan ses dalgaları ile ilgilidir ve kalbin yapısına odaklanmıştır. Doppler EKO'nun ilgi alanı ise eritrositlerden geri yansıyan ses

dalgalarıdır. Geleneksel Doppler yöntemi ile kalp içinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kan akımı ölçülür. Esas olarak fizyolojiye ve hemodinamiye odaklanmıştır. “Pulsed” dalga doku Doppler [tissue doppler imaging (TDI)] yöntemi geleneksel Doppler yönteminin modifiye edilmesi ile 1989’da bulunmuştur bir yöntemdir (75). İki boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, afterload, kas kitlesi, kalp boşluklarının çapı ve ventrikül duvar bozuklukları, kalp kapaklarındaki yetersizlik ve darlık dereceleri non-invaziv olarak değerlendirilebilir (76).

Sol ventrikül sistol fonksiyonu olarak en sık kullanılan gösterge sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Doku doppler yöntemi ise miyokardın sistolik ve diyastolik akım hızlarını bölgesel olarak ölçülmesini sağlar. M-mod EKO ile sol ventrikül volüm ve çap ölçümleri yapılabilmektedir. Başlıca kullanılan parametreler sol ventrikül kitlesi (LVM), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), interventrikül septum kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd), sol ventrikül sistol sonu çapıdır (LVESd). Ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonunun kullanımını kısıtlayan etkenler göz önüne alındığında “Pulsed” doppler yöntemi ile hesaplanan myokaridial performans indeksi global sol ventrikül fonksiyonunu gösteren basit bir testtir. Sistolik fonksiyon tayininde kullanılan diğer bir parametrede TDI ile ölçülen sistolik dalgadır (76). İsole diyastolik disfonksiyon sık görülen bir problem olup kalp yetmezliklerinin %30’nu oluşturur. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun iki ana belirleyici unsuru bozulmuş relaksasyon ve azalmış diyastolik kompliyanstır. Relaksasyon ve kompliyans oranlarını belirlemek için invaziv metodlar gereklidir ancak bu klinikte pratik değildir. Bunun yerine diyastolik dolumu belirlemek için değişik ekokardiyografi parametreleri kullanılır. Ancak bu göstergeler diyastolik fonksiyonu direk olarak ölçmeyip, sadece bozulmuş diyastolik fonksiyonun işaretlerini bize sunarlar (78). Bu yaklaşımlardan en yararlı olanları transmitral ve pulmoner ven akım velositelerinin Pulsed Doppler ekokardiyografi ile ve mitral anulus velositelerinin TDI ile ölçümüdür (79). Zirve erken diyastolik mitral akım velositesi (E) direk olarak transmitral basınç gradiyenti ve sol atriyal basınç ile ilişkilidir bu nedenle belirgin olarak yüklenme koşullarından etkilenir (80). Zirve erken mitral anulus velositesi (E’) ise daha az yüklenme bağımlıdır ve sol ventrikül

relaksasyon derecesi ile ilişkilidir. Ayrıca E/E' oranı sol ventrikül dolum basıncını tahmin etmede kullanılabilir (81).

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken evresinde tipik olarak bozulmuş miyokardiyal relaksasyon örneği görülür; E akım velositesinde azalma ve atriyum ilişkili velositede (A) bunu kompanse etmek için artma olur, dolayısıyla E/A oranı azalır. İleri kalp hastalığı olanlarda ise zirve E velositesi artar, A deselerasyon zamanı kısalır ve belirgin olarak E/A oranı artar. Zirve E velositesinin artması sol atriyal basıncın artması ile ilişkilidir. Sol atriyal basınçta artma erken diyastolik transmitral basınç gradiyentinde artışa neden olarak zirve E velositesinin artmasına neden olur (80). Sol ventrikül kompliyansının azalması transmitral akımın hızlı deselerasyonuna neden olarak E deselerasyon zamanını kısaltır. Bozulmuş relaksasyon ve restriktif dolum örnekleri arasındaki ara form psödonormal dolum örneği olarak adlandırılır (96). Burada E/A oranı ve deselerasyon zamanı normaldir. Normal dolum örneğinden TDI ile E' velositesinin azalmış olması ile veya farklı tanı yaklaşımları ile ayırt edilebilmektedir(96).

Doku Doppler Ekokardiyografi

Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventiküllerin global ve bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulse dalga doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1986'da tarif edilmiştir (80). Konvansiyonel doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (82). Temelde aynı

prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenmektedir (82) :

Renkli Doku Doppler

İki boyutlu renkli doku Doppler (RDD) ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkli kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (83). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (84).

Pulsed Dalga Doku Doppler

Örnek hacim miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal çözünürlük elde etmek için örnek hacim genişliği 2 ile 5mm aralığına ayarlanmalıdır (84).

Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20cm/sn ile 20cm/sn aralığı ayarlanmalıdır. Monitör hızının $50-100\text{mm/sn}$ olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (84).

Miyokardiyal Performans İndeksi

Miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi), ilk kez Tei ve ark. tarafından 1995 yılında uygulanmıştır. Toplam sistolik zaman süresinden, ejeksiyon zamanının çıkarılması ve bulunan değer in ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilir.

Toplam sistolik zaman süresi, izovolemik kontraksiyon süresi (İVCT), ejeksiyon zamanı (ET) ve İVRT'nin toplamına eşittir. Normal MPI 0,4'ün altındadır. Progresif artan değerler, kötüleşen ventrikül işlevlerinin göstergesidir (85).

L –KARNİTİN

Doğal bir aminoasit olan L-karnitin, antrasiklinin lipit peroksidasyonu sonucu yaptığı hasarı önleyen antioksidan bir maddedir. Bu etkisini uzun zincirli yağ asitlerinin oluşumunu engelleyerek yapar (107). Bu nedenle, L-karnitin takviyesi antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin akut ve kronik etkilerine karşı korur. Yine de kalp koruyuculuğu üzerine yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. Karnitin hücrenin enerji üretimi için beta oksidasyona gidebilmek üzere uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinde görev alan, asetillenmiş koenzim A (CoA) miktarını düzenleyen ve diğer hücresel metabolik olaylarda yer alan, antioksidan özelliği kanıtlanmış vitamin benzeri bir bileşiktir. Vücutta L izoformunda bulunan karnitinin L-karnitin (LCAR), asetil L-karnitin (ALCAR) ve propiyonil L-karnitin türevleri bulunmaktadır (107). Vücut metabolizmasında karnitinin bazı görevleri şunlardır:

- 1-Dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izolösin) metabolizması
- 2- Keton cisimlerinin kullanımı
- 3-Peroksizomal beta oksidasyonu
- 4-Eritrosit membranda yağ asiti-fosfolipid dönüşümü
- 5-Yağ asit zincir kısaltma işlemlerinin yan ürünlerinin peroksizomlardan dışarı çıkarılması
- 6-Antioksidan etki, serbest radikal çöpçülüğü (86).

L-karnitin ve türevlerinin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu, in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır. L-karnitin serbest uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyona gidebilmek üzere mitokondri matriksine geçişinde rol alır. Beta oksidasyon sonucu oluşan asetil CoA çok miktarda oksijenin tüketilip ATP üretildiği trikarboksilik asit siklüsüne girer. Böylelikle bu siklus sonunda H₂O'ya indirgenen oksijenin konsantrasyonu azalır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu azalmış olur

(87). Hücre içi oksidatif hasar lipid peroksidasyonuna, fosfolipid yıkımına ve bu yolla serbest yağ asidi miktarının artışına neden olur (107). Serbest uzun zincirli yağ asitleri hidrofobik anyonlar olup doku düzeylerindeki artışları mitokondri dahil olmak üzere hücre membran yapılarında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açar (107). Bu uzun zincirli serbest yağ asitleri mitokondrilerdeki voltaj bağımlı kanallarla etkileşimde bulunup membran geçirgenliğinde değişikliğe ve sitokrom c salınımına ve apoptoza yol açarlar (88). Farklı hücre tiplerinde yapılan çalışmalar karnitin, serbest yağ asitlerinin neden olduğu hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir (89). L-karnitin oksidatif stresi önlemekte ve nitrik oksidi ve oksidatif hasardan korunmaya yönelik enzimlerin aktivitesini düzenlemekte ve birçok mitokondriyal toksik ajana karşı koruyucu etki sağlamaktadır (90). Süksinat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin yanı sıra katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde koruyucu rol oynar (91). L- karnitin bir antioksidan olarak antioksidatif savunma mekanizmasındaki üç enzimin -glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz-peroksidatif hasardan korunmasında ve esasen serbest radikallerin neden olduğu yaşla meydana gelen değişikliklerin normal hale getirilmesinde önemli bir ajandır (92).

Glutasyon

Antioksidan bir maddedir. Etkisini glutasyon peroksidaz enzimi üzerinden gösterir. Oksidan sistemin etkisini nötröler eder.

OKSİDAN – ANTIOKSİDAN DENGE VE OKSİDATİF STRES

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçler ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlarda meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma sonucunda (oksidan/antioksidan denge) oksidatif taraf lehine kayar. Sonuçta pek çok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (93). Antrasiklinlerin etki metabolizmaları göz önünde bulundurulduğunda tedavi sırasında ve sonrasında kardiyak toksisite oluşturma mekanizmalarını serbest

radikaller üzerinden gerçekleştirmektedirler. Tedavinin yan etkilerini en aza indirmek için vücutta oluşan oksidan stres saptanmalı ve gerekli önlemler erkenden alınmalıdır (93).

Reaktif Oksijen Türleri

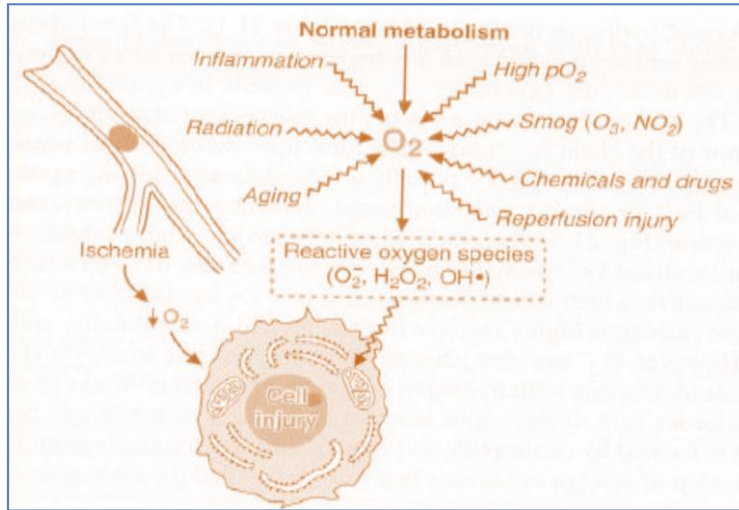
Organizmada meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar sonucunda çeşitli serbest radikaller oluşabilmektedir. Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren ve bağımsız olarak bulunabilen çok kısa ömürlü kimyasal türlerdir (94). Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelebilmektedirler (95). Her türden kimyasal ve biyokimyasal tepkime daima atomların dış orbitallerindeki elektronlar seviyesinde gerçekleşir. Dış orbitallerde paylaşılmamış elektron bulunması, söz konusu kimyasal türün reaktivitesini olağanüstü arttırdığı için radikaller reaktivitesi çok yüksek olan kimyasal türlerdir (95).

Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar. Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da; serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (96). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA) ve karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali (OH^{\bullet}), nitrik oksit (NO^{\bullet}), peroksil radikal (ROO^{\bullet}) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (97). Serbest radikaller, organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de

meydana gelebilmektedir. Organizmada oluşan radikallerin büyük çoğunluğu oksijen türevi serbest radikallerdir (97).

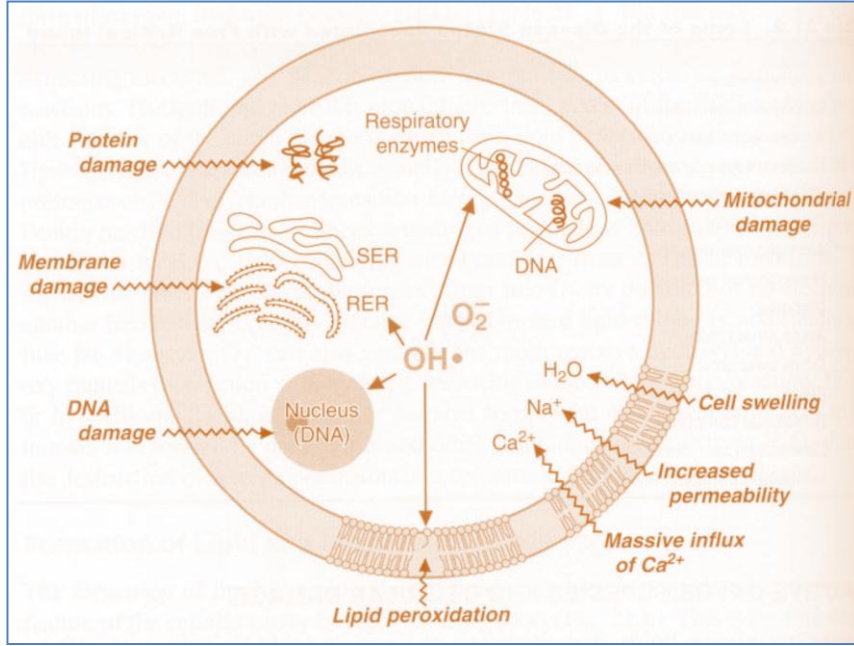
Serbest Radikallerin Etkileri

Reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşumu; enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit (NO_2), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar.



Şekil 2. Reaktif oksijen türleri oluşturan bazı uyarılar

Çeşitli patolojik durumlarda normalden daha fazla serbest oksijen radikali oluşmasıyla veya organizmanın savunma sisteminin yetersiz kalmasıyla artan serbest radikaller hücrenin çeşitli bileşenleri ve hücre dışı makromoleküller ile etkileşerek hücrede metabolik, yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olur ve bu da hücre ölümüyle sonlanabilir. Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca hücresel komponentler arasında proteinler (enzimler ve kollajen), nörotransmitterler, nükleik asitler, DNA ve hücre membranlarının başlıca bileşenleri olan yağ asitleri bulunmaktadır (98). Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur (Şekil 3)



Şekil 3. Serbest oksijen radikallerinin etkilediği hücresel yapılar

Antioksidan Savunma

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler.

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

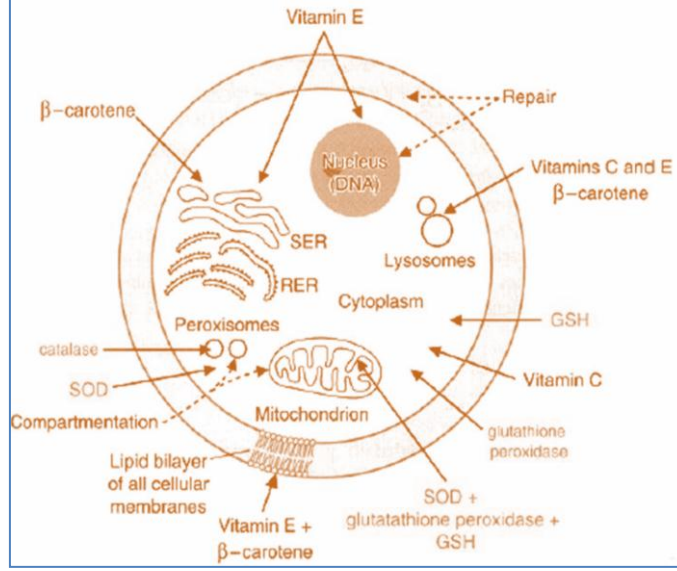
1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme toplayıcı etkidir.

2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya aktif olmayan şekle dönüştürme bastırıcı etkidir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki zincir kırıcı etkidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (98).

Şekil 4’de vücuttaki bazı oksidanlar ve etki yerleri gösterilmiştir



Şekil 4. Vücutta bulunan bazı antioksidanlar ve etki yerleri

Total Oksidatif Stres (TOS)

Oksidatif stres, oksijen maddeleri ve antioksidan sistem arasındaki dengesizlik ile ortaya çıkan durumdur. Bu dengesizlik hücre kompartmanlarında geri dönüşsüz hasarlara yol açabilir. Serbest radikaller oksitleyici proteinler, lipid, karbonhidratlar, hücre membran ve organelleri DNA oksidasyonu ile etkilerini gösterirler (99).

Plazma Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Prensip Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçüle bilmektedir (100).

Total Antioksidan Kapasite (TAK) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur. Prensip Fe^{2+} -o-dianisidinekompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (101).

Oksidatif Stres İndeksi Hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Total Oksidant Seviye (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek hesaplanır (101). Bu indeks vucuttaki oksidan durum hakkında net bilgi vermektedir (101).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Araştırma gözlemsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma 17.06.2013-15.06.2015 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Araştırmanın evrenini Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği'nde tedavi gören 0-18 yaş arasındaki 44 çocuk oluşturmaktadır. Araştırma örnekleme çalışma (hasta) ve kontrol grubundan oluşmaktadır. Yirmidört çocuk hasta çalışma grubunu, 20 çocuk hasta kontrol grubunu oluşturmaktadır. Antrasiklin grubu kemoterapi alan grup ile kontrol grubu arasında kardiyotoksisite açısından %40'lık bir fark tahmin edilerek, $\alpha=0,05$, ve $1-\beta=0,80$ olmak üzere grup başına 20 katılımcı olarak hesaplanmıştır.

Çalışma Grubunun Örnekleme Dahil Edilme Kriterleri

-Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde lösemi ve lenfoma tanılarıyla takip edilen ve antrasiklin grubu kemoterapi tedavisi alan hasta olmak.

-0-18 yaş arasında olmak

Kontrol Grubunun Örnekleme Dahil Edilme Kriterleri

-Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde malign hastalığı olup, Nöroblastom, Mezankimal Kondrosarkom, Ganglionöroblastom, Sertoli Leydig Hücreli Tümör, Ewing Sarkom, Glioblastom, Adreno kortikal Kitle, Olfaktor Nöroblastom tanılarıyla takipli antrasiklin grubu dışında kemoterapi tedavisi alan hasta olmak.

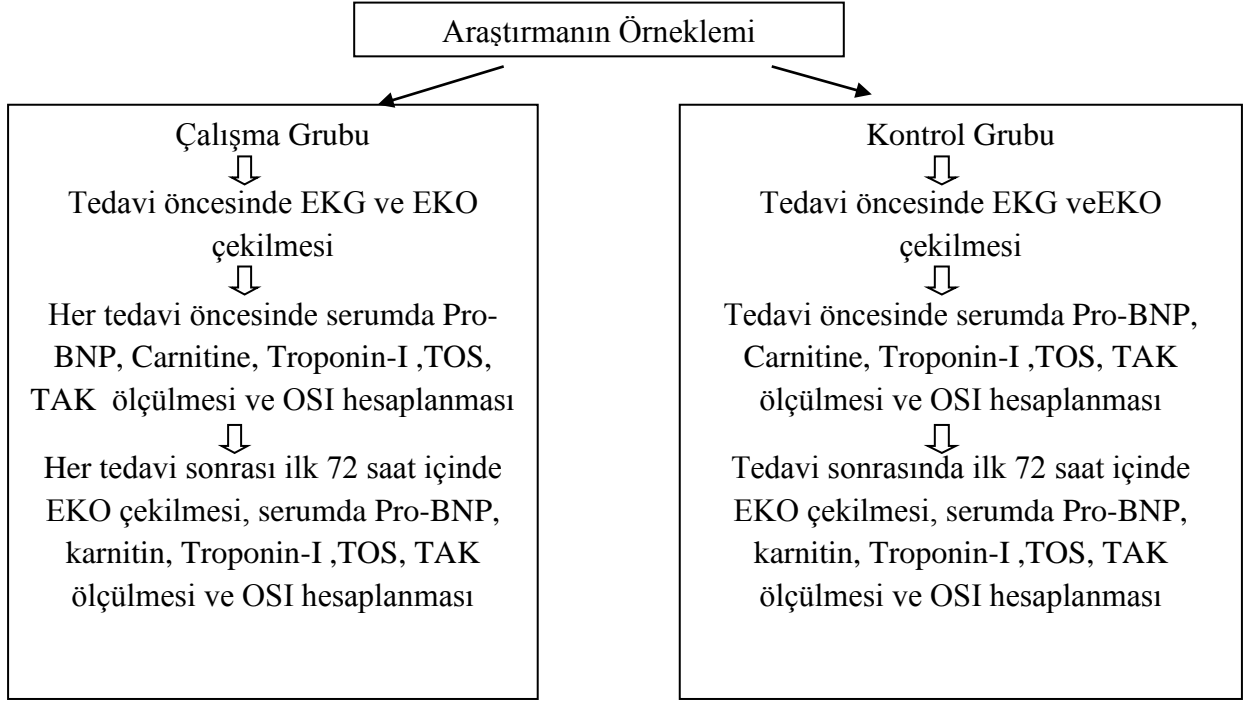
-0-18 yaş arasında olmak

Örneklemeden Dışlama Kriterleri

-Çalışmaya katılmak istememek veya ebeveynin onam vermemesi.

-Konjenital ve akkiz kalp hastalığı (ASD,VSD,...vb.) veya kronik hastalığı olmak

Araştırma Verilerinin Toplanması



Çalışmaya katılan tüm çocuklardan Pro-BNP, troponin I, karnitin, TOS ve TAK değerlerini ölçmek için kan alma işlemleri ve EKO değerlendirilmesi tedaviye başlamadan bir gün önce yapıldı. Hastalardan tedavi protokollerinin tamamlamasını takiben ilk 72 saat içinde kontrol kanları alındı ve EKO değerlendirilmesi yapıldı. Bu işlemler çalışma grubu için her tedavi kürü öncesi ve sonrasında tekrar edildi. Kontrol grubunda ise bu işlem tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere bir kez yapıldı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri -80 C° derecede saklandı. Tüm örnekler alındıktan sonra serumlara +1 derecede çözünme işlemi uygulandı.

Biyokimyasal Analizler

Araştırma kapsamında çalışma ve kontrol grubundaki çocuklardan elde edilen serum örnekleri Alfagen Laboratuvar Malzeme İç ve Dış Ticaret Limited Şirketi'nden temin edilen Human N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP ELISA KIT, Human L-Carnitine ELISA Kit ve Human cardiac troponin-I,cTn- I ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Serumda TOS ve TAK ölçümleri tam otomatik kalorimetrik yöntemle Prof. Dr. Özcan Erel tarafından Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirilme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik 22 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında, İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için 10.02.2015 tarihinde, Pamukkale Üniversitesi Gözlemsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 57051259-045.99/10805 numaralı ve 20.04.2015 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Gözlemsel İlaç Çalışmaları Etik Kurulu'ndan 0079872 sayılı ve 16828335 takip numaralı izinler alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 44 hastanın 26'sı (%59) kız, 18'i (%41) erkek idi. Hasta grubunda 12 kız (%50), 12 erkek (%50), kontrol grubunda ise 14 kız (%70), 6 erkek (%30) bulunmakta idi. Hasta grubundaki çocukların yaş ortalaması $5,96 \pm 3,39$ yıl ve kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması ise $6,95 \pm 5,49$ yıl idi. İki gruptaki çocukların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,962$, Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaşları

Özellik	Grup	Ortalama \pm SD	Medyan (min - max)	p*
Yaş	Hasta (n=24)	$5,96 \pm 3,39$	4,5 (2-14)	0,962
	Kontrol (n=20)	$6,95 \pm 5,49$	5,5 (1-17)	

Hasta grubundaki çocuklar antrasiklin kemoterapisi aldılar. Tedavi protokollerine göre hastalara antrasiklin olarak doxorubisin (25 - 40 mg/m²) ve daunomisin (25 - 30 mg/m²) verildi. Hasta grubundaki çocukların almış oldukları kümülatif antrasiklin dozu aldıkları kür sayılarına ve tanılarına göre değişmekteydi. Hasta grubunda 9 hasta 1 kür, 12 hasta 2 kür, 3 hasta ise 3 kür antrasiklin tedavisi aldı. Hastalar totalde 50 - 120 mg/m² arasında kümülatif antarasiklin dozu almış olup ortalama kümülatif antrasiklin dozu 67.91 mg/m² idi. Kontrol grubundaki hastalar ise antrasiklin grubu tedavi almadı. Kontrol grubundaki hastalar tedavi protokollerine uygun dozlarda tek kür Siklofosfamid, L-aspariginaz, Metotreksat, Vinkristin, Etoposid gibi antrasiklin dışı kemoterapi ilaçları aldılar.

Kemoterapi alan hastalarda oksidan ve antioksidan sistemi değerlendirmek için her iki grupta kemoterapi almadan önce serumda TAK, TOS düzeylerine bakıldı, OSI değerleri hesaplandı. Kemoterapi almadan önceki bazal değerler Tablo 11'de

gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların TAK, TOS ve OSI bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubundaki çocukların bazal TAK, TOS, OSI değerlerinin karşılaştırması

Özellik	Grup	Ortalama±SD	Medyan (min - max)	p*
TAK BAZAL (mmolTroloxEquiv/l)	Hasta	1,9 ± 0,27	1,85 (1,47- 2,63)	0,841
	Kontrol	1,89 ± 0,24	1,87 (1,34- 2,24)	
TOS BAZAL (mmolH ₂ O ₂ Equiv/l)	Hasta	2,75 ± 1,28	3,1 (0,37- 4,69)	0,141
	Kontrol	2,27 ± 1,09	2,41 (0,27- 3,77)	
OSI BAZAL	Hasta	0,15 ± 0,08	0,16 (0,01- 0,34)	0,096
	Kontrol	0,12 ± 0,05	0,13 (0,02- 0,19)	

Bir kür kemoterapi aldıktan sonra her iki grupta ölçülen TAK1, TOS1 ve OSI1 değerleri tabloda gösterilmiştir. Hasta grubundaki çocukların TAK1, TOS1 ve OSI1 değerleri, kontrol grubundaki çocukların TAK1, TOS1 ve OSI1 değerlerinden daha yüksek bulundu. Bu yükseklik TOS1 ve OSI1 için istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların 1. kür sonrası TAK, TOS ve OSİ değerlerin karşılaştırılması

Özellik	Grup	Ortalama ±SD	Medyan (min - max)	p*
TAK1	Hasta	2,02 ± 0,2	2,03 (1,71-2,51)	0,041*
	Kontrol	1,9 ± 0,19	1,94 (1,62-2,34)	
TOS1	Hasta	5,71 ± 1,19	5,71 (4,22-7,87)	0,0001*
	Kontrol	3 ± 1,01	3,18 (0,9-4,55)	
OSI1	Hasta	0,28 ± 0,07	0,26 (0,18-0,42)	0,0001*
	Kontrol	0,18 ± 0,11	0,17 (0,05-0,6)	

*p=0.005'e göre anlamlılık düzeyi alınmıştır

Hasta grubundaki 15 çocuk 2. kür antrasiklin tedavisi aldı. İkinci kür tedavi alan çocukların TOS2 ve OSI2 değerleri, kontrol grubundaki çocukların 1. kür tedavi sonrası TOS1 ve OSI1 değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,0001, Tablo 13). TAK değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Kontrol grubundaki hastalar daha öncede belirttiğimiz gibi tek kür tedavi aldıkları için, hasta grubunun 2. kür antrasiklin tedavi sonrası bulguları, kontrol grubun tek kür tedavi sonrası bulgularıyla karşılaştırıldı).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların 2. kür sonrası TAK, TOS ve OSI değerlerinin karşılaştırılması.

Özellik	Grup	Ortalama±SD	Medyan (min - max)	p*
TAK2	Hasta (n=15)	1,79 ± 0,25	1,76 (1,25-2,16)	0,171
	Kontrol(n=20) TAK1	1,9 ± 0,19	1,94 (1,62-2,34)	
TOS2	Hasta (n=15)	9,31 ± 1,5	9,75 (6,27- 11,23)	0,0001*
	Kontrol (n=20) TOS1	3,0 ± 1,01	3,18 (0,9-4,55)	
OSI2	Hasta (n=15)	0,53 ± 0,15	0,52 (0,34-0,87)	0,0001*
	Kontrol (n=20) OSI1	0,18 ± 0,11	0,17 (0,05-0,6)	

Hasta grubunda 3.kür antrasiklin alan çocuk sayısı 3 olduğu için diğer gruplarla karşılaştırma yapılamadı. Fakat TOS3 ve OSI3'ün, TOS1,TOS2,OSI1,OSI2 den belirgin yüksek olduğu görüldü (Tablo 14).

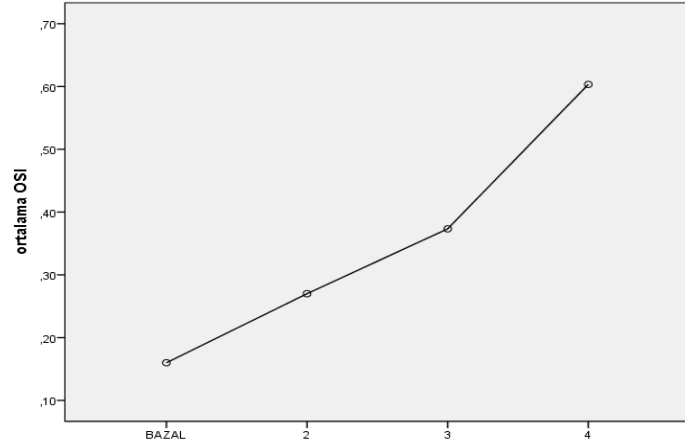
Tablo 14: Hasta grubundaki çocukların 3. kür sonrası TAK, TOS ve OSI değerleri

Özellik	Ortalama \pm SD	Medyan (min - max)
TAK3	1,81 \pm 0,21	1,87 (1,58-1,98)
TOS3	10,79 \pm 0,46	10,84(10,31-11,23)
OSI3	0,6 \pm 0,09	0,55 (0,55-0,71)

Hasta grubundaki çocukların 1. kür ve 2. kür tedavi sonrası OSI1 ve OSI2 değerleri ile kontrol grubundaki çocukların tedavi sonrası OSI1değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$, Tablo 15, Şekil 5). Üçüncü kür alan hasta sayısı 3 olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmadı.

Tablo 15. Hasta grubundaki çocukların antrasiklin kürler sonrası OSI değerleri

OSI	Hasta	Kontrol	p
Tedavi öncesi	0,12 \pm 0,05	0,15 \pm 0,08	0,096
1.kür OSI1	0,28 \pm 0,07	0,18 \pm 0,11	0,0001
2.kür OSI2	0,53 \pm 0,15	0,18 \pm 0,11	0,0001
3.kür OSI2	0,6 \pm 0,09		



Şekil 5. Hasta grubunda antrasiklin kürleri sonrası OSI değerleri

Biyokimyasal Kardiyak Markerler

Hasta ve kontrol grubundaki hastalarda serum Pro-BNP, troponin-I ve karnitin düzeyleri tedavi öncesi (bazal) ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez ölçüldü. Tablo 16’da hasta ve kontrol gruplarında Pro-BNP, troponin-I ve Karnitin düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının bazal Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin düzeyleri

Bazal	Pro-BNP (ng/ml)	Troponin-I (pg/ml)	Karnitin (ng/ml)
Hasta (n:24)	0,15 ± 0,069	0,54 ± 0,46	1,02 ± 0,27
Kontrol (n:20)	0,11 ± 0,022	0,31 ± 0,27	1,36 ± 0,37
p	0,001	0,29	0,004

Hasta grubunda kontrol grubuna göre Pro-BNP yüksek bulunurken, karnitin düşük bulundu. Troponin I düzeyleri arasında fark yoktu.

Hasta grubu çocuklarda tedavi sonrası ölçülen markerler 9 hastada 1. kürden sonra, 12 hastada 2. kürden sonra, 3 hastada 3. kürden sonunda alındı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Pro-BNP, troponin-I ve karnitin düzeyleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin düzeyleri

Hasta	Pro-BNP (ng/ml)	Troponin-I (pg/ml)	Karnitin (ng/ml)
Tedavi öncesi	0,15 ± 0,069	0,54 ± 0,46	1,02 ± 0,27
Tedavi sonrası	5,63 ± 6,09	0,86 ± 0,91	5,97 ± 3,87
p	0,001	0.373	0,001

Hasta grubunda tedaviden sonra Pro-BNP ve karnitin düzeylerinde belirgin artış dikkati çekti. Kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Pro-BNP, troponin-I ve karnitin düzeyleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Kontrol grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin düzeyleri

Kontrol (n:20)	Pro-BNP (ng/ml)	Troponin-I (pg/ml)	Karnitin (ng/ml)
Tedavi öncesi	0,11 ± 0,022	0,31 ± 0,27	1,36 ± 0,37
Tedavi sonrası	3,03 ± 3,12	0,67 ± 0,63	8,68 ± 3,1
p	0,001	0,86	0,001

Kontrol grubunda da tedavi sonrası Pro-BNP ve karnitin düzeylerinde belirgin artış saptandı. Troponin-I düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol gruplarında tedavi sonrası Pro-BNP, troponin I ve karnitin düzeyleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bazal Pro-BNP, Troponin-I ve Karnitin

Tedavi sonrası	Pro-BNP (ng/ml)	Troponin-I (pg/ml)	Karnitin (ng/ml)
Hasta (n:24)	5,63 ± 6,09	0,86 ± 0,91	5,97 ± 3,87
Kontrol (n:20)	3,03 ± 3,12	0,67 ± 0,63	8,68 ± 3,1
p	0,014	0,604	0,003

Hasta ve kontrol grubunda tedavi sonrası ölçülen Pro-BNP düzeyindeki artış hasta grubunda daha fazla saptandı. Karnitin düzeyindeki artış kontrol grubunda daha fazla bulundu.

EKOKARDİYOGRAFI BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her iki grubun M-mod, 2D ve PW Doppler ekokardiyografi yöntemi ile sol ve sağ ventrikül ekokardiyografi lineer ölçüm parametreleri, diyastolik ve sistolik kalp işlevleri karşılaştırıldı.

M-Mod ve 2D Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSDG), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDG), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (FS) bulguları değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesi LVSDG, LVEDG, EF ve FS değerleri arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi LVEDG, LVSDG, EF ve FS değerleri

Tedavi öncesi	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
LVEDG(mm)	31,96 ± 4,35	32,9 ± 5,52	0,53
LVSDG(mm)	18,42 ± 3,34	20 ± 4,42	0,18
EF(%)	75,42 ± 5,3	76,9 ± 5,53	0,39
FS(%)	43,88 ± 3,48	44,15 ± 4,72	0,28

Tedavi sonrası hasta ve kontrol grubu LVSDG, LVEDG, EF ve FS bulguları karşılaştırıldı. Çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 21)

Tablo 21. Hasta ve Kontrol grupları arasında tedavi sonrası LVEDG, LVSDG, EF ve FS değerleri

Tedavi öncesi	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
LVEDG(mm)	32,46 ± 3,60	33,85 ± 6,43	0,39
LVSDG(mm)	18,45 ± 2,66	20,55 ± 4,22	0,06
EF(%)	76,63 ± 9,09	76,15 ± 3,87	0,14
FS(%)	46,17 ± 4,72	43,85 ± 3,86	0,06

p=0.005'e göre anlamlılık düzeyi alınmıştır. Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır

Pulse Doppler Ekokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Pulse Doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında her iki grupta da hem sol hemde sağ ventriküllerde ölçülen E velositesi ile A velositesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sol ventrikül E ve E1

değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sol ventrikül E ve E1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0,551$ ve $p = 0,44$). Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sol ventrikül A ve A1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sol ventrikül A ve A1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0,575$ ve $p = 0,602$). Tedavi Sonrasında ölçülen sol ventrikül E/A değeri için hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktur ($p=0,706$). Hasta ve kontrol gruplarında pulsed Doppler ekokardiyografi ile belirlenen parametreler ve bunların gruplar arası karşılaştırılmasından elde edilen değerler Tablo 22’de gösterildi.

Tablo 22. Pulse Doppler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

Mitral (m/sn)	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
E	95,33 ± 17,93	92,85 ± 8,53	0,55
E1	96,08 ± 10,88	93,15 ± 14,12	0,44
A	65,75 ± 11,19	63,85 ± 11,00	0,57
A1	64,42 ± 12,24	66,65 ± 15,91	0,60
E1/A1	1,47 ± 0,28	1,5 ± 0,3	0,70

Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır. E: erken diastolik akım hızı, A: geç diastolik akım hızı

Ayrıca hasta grubunun Pulse doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (E ile E1 ve A ile A1) anlamlı bir sonuç saptanmadı ($p>0.05$).

Pulse doppler ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında, hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen E ve E1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası E ve E1 arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p =$

0,087 ve $p = 0,677$). Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sağ ventrikül A ve A1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası A ve A1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0,524$ ve $p = 0,243$). Tedavi sonrasında ölçülen sağ ventrikül E/A değeri için hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu ($p=0,774$). Hasta ve kontrol gruplarında pulse Doppler ekokardiyografi ile belirlenen sağ ventrikül parametreleri ve bunların gruplar arası karşılaştırılmasından elde edilen değerler Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23.Pulse Doppler ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması

Triküspit (m/sn)	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
E	91,17 ± 21,94	82,45 ± 9,21	0,08
E1	85,75 ± 21,96	83,45 ± 11,87	0,67
A	61,83 ± 17,77	63,85 ± 11,00	0,52
A1	60,21 ± 12,36	66,65 ± 15,91	0,24
E1/A1	1,5 ± 0,22	1,53 ± 0,24	0,77

Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır. E: erken diastolik akım hızı, A: geç diastolik akım hızı

Bununla birlikte hasta grubunun Pulse Doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (E ile E1 ve A ile A1) anlamlı bir sonuç saptanmadı ($p>0.05$).

Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Doku doppler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında her iki grupta da hem sol hem de sağ ventriküllerde ölçülen E’ velositesi ile A’ velositesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sol

ventrikül E' ve E' 1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sol ventrikül E' ve E' 1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p = 0,895, p = 0,334). Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sol ventrikül A' ve A' 1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sol ventrikül A' ve A' 1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p = 0,083, p = 0,781). Tedavi sonrasında ölçülen sol ventrikül E'/A' değeri için hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu (p=0,064). Hasta ve kontrol gruplarında doku Doppler ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül karşılaştırılması elde edilen değerler Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24. Doku Doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri karşılaştırılması

Mitral (m/sn)	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
E'	11,92 ± 1,77	11,85 ± 1,53	0,89
E'1	11,71 ± 2,37	12,6 ± 2,06	0,33
A'	7,96 ± 2,12	9,2 ± 2,35	0,08
A'1	8,63 ± 2,02	8,8 ± 2,12	0,78
E'1/A'1	1,6 ± 0,5	1,35 ± 0,34	0,06

Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır. E: erken diastolik akım hızı, A: geç diastolik akım hızı

Hasta grubunun Doku Doppler ile sol ventrikül diyastolik işlevleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (E' ile E'1 ve A' ile A'1) anlamlı bir sonuç saptanmadı (p>0.05).

Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sağ ventrikül E' ve E'1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağ ventrikül E' ve E'1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p = 0,481 ve p = 0,449). Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen sağ ventrikül A' ve A'1 değerleri ile kontrol grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağ ventrikül A' ve A'1 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p = 0,661 ve p = 0,468). Tedavi sonrasında ölçülen triküspit kapak E'/A' değeri için hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu

(p=0,452). Hasta ve kontrol gruplarında doku Doppler ekokardiyografi ile belirlenen sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının karşılaştırılması Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25. Doku Doppler ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırılması

Triküspit (m/sn)	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
E'	17,13 ± 4,89	16,2 ± 3,44	0,48
E'1	11,71 ± 2,37	12,6 ± 2,06	0,44
A'	16,08 ± 5,12	16 ± 3,15	0,66
A'1	15,79 ± 3,78	16,6 ± 3,49	0,46
E'1/A'1	1,14 ± 0,4	1,05 ± 0,31	0,45

Grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır. E: erken diastolik akım hızı, A: geç diastolik akım hızı

Hasta grubunun Doku Doppler ile sağ ventrikül diyastolik işlevleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (E' ile E'1 ve A' ile A'1) anlamlı bir sonuç saptanmadı (p>0.05)

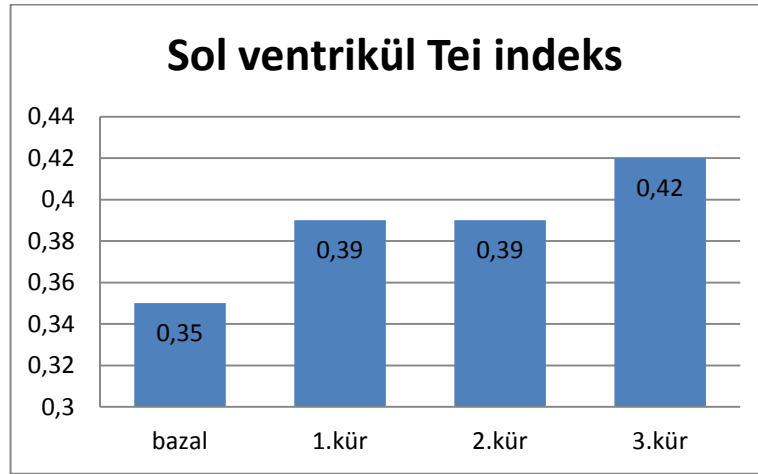
Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile sol ventrikül için hesaplanan MPI değerleri (tei indeksi) karşılaştırıldığında tedavi öncesinde hesaplanan bazal MPI değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu (mitral Teiindeks p = 0,3). Tedavi sonrasında hasta grubu 1 kür, 2 kür ve 3 kür alanlar olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol grubu ise sadece tedavi sonrası olarak bir kez değerlendirildi. Bu yüzden karşılaştırma yapılırken hasta grubu bulguları aldıkları her kür için kontrol grubunun tedavi sonrası bulgularıyla karşılaştırıldı. Birinci kür ve 2. kür sonrası hesaplanan tei indekslerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükselme bulundu (Tablo 26). Üçüncü kür alan hasta sayısı 3 olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı fakat değerlerin belirgin olarak yüksek olduğu saptandı.

Tablo 26. Doku Doppler ile sol ventrikül tei indeksi değerlerinin karşılaştırılması

Tei İndeksi	Hasta	Kontrol	p
Tedavi öncesi	0,35 ± 0,05	0,34 ± 0,033	0,3
1.kür sonrası	0,39 ± 0,06	0,34 ± 0,037	0,002
2.kür sonrası	0,39 ± 0,03	0,34 ± 0,037	0,001
3.kür sonrası	0,42 ± 0,02		

p<0,05 istatiksels olarak anlamlı, grupların değerleri ortalama ± SD olarak yazılmıştır

Hasta grubunun doku Doppler ile sol ventrikül tei indeks değerlerini kendi içerisinde tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (bazal – 1.kür, bazal – 2.kür, 1.ve 2.kür); bazal ile 1.kür değerleri ve bazalle 2. kür değerleri arasında anlamlı bir yükselme saptandı (p=0.0001). Üçüncü kür hasta sayısı 3 kişi olduğu için istatiksels analizi yapılmadı fakat belirgin yüksekti (Şekil 6).



Şekil 6. Doku Doppler ile sağ ventrikül tei indeksi değerleri

Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile sağ ventrikül için hesaplanan MPI değeri (tei indeksi) karşılaştırıldığında tedavi öncesinde hesaplanan bazal MPI değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu (triküspit Teiindeks p = 0,24). Birinci ve 2.kür sonrası hesaplanan tei indekslerinde arasında kontrol grubuna göre anlamlı yükselme bulundu (Tablo 27). Üçüncü kür alan hasta sayısı 3 olduğu için

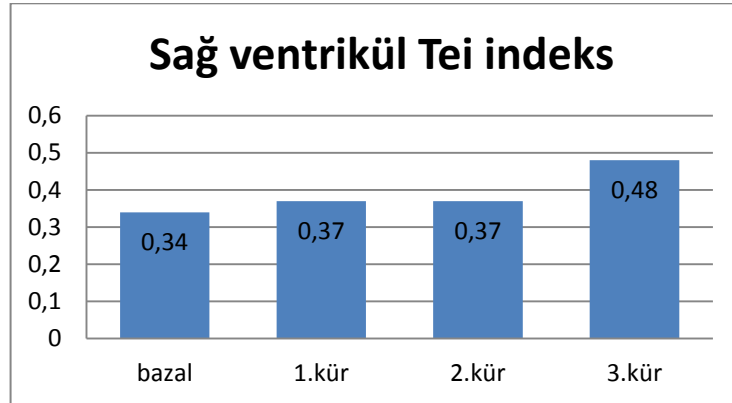
istatistiksel karşılaştırma yapılamadı fakat değerlerin belirgin olarak yüksek olduğu saptandı.

Tablo 27. Doku Doppler ile sağ ventrikül tei indeksi değerlerinin karşılaştırılması

Tei İndeksi	Hasta(n:24)	Kontrol (n:20)	p
Tedavi öncesi	0,34 ± 0,05	0,32 ± 0,05	0,24
1.kür sonrası	0,37 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,01
2.kür sonrası	0,37 ± 0,06	0,33 ± 0,03	0,009
3.kür sonrası	0,48 ± 0,02		

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, grupların değerleri ortalama \pm SD olarak yazılmıştır.

Hasta grubunun Doku Doppler ile sağ ventrikül tei indeks değerlerini tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında (bazal – 1.kür, bazal – 2.kür, 1.ve 2.kür) bazalle 2. kür arasında anlamlı bir sonuç saptandı ($p=0,015$). 3. kür hasta sayısı 3 kişi olduğu için istatistiksel analizi yapılmadı fakat belirgin olarak yüksek olduğu saptandı.



Şekil 7. Doku Doppler ile sağ ventrikül tei indeksi değerleri

Hasta Grubunda Korelasyon Bulguları

Araştırmaya katılan hasta grubunda, antrasiklin türü ilaçların kardiyak toksisitelerini değerlendirmek amacıyla oksidan sistem, kardiyak serum belirteçleri ve dopler EKO bulguları incelendi. Korelasyon analizi yapılırken bağıntı katsayısı (r) değerlendirildi. Tablolarda r ve p değerleri ile incelenerek başlıkların birbirleriyle olan bağıntısının derecesi saptandı. Bu üç parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri ve bağıntı derecesi aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 28. Bağıntı derecesi

Bağıntı katsayısı (r)	Anlamı
0 - 0,25	Hiç ilişki yok veya çok zayıf ilişki
0,25 - 0,50	Zayıf – orta derecede ilişki
0,50 - 0,75	İyi derecede ilişki
0,75 - 1,00	Çok iyi derecede ilişki

r (+) doğrusal ilişki mevcut, r < 0,5 zayıf yönde doğrusal ilişki mevcut

Hasta grubunda Spearman korelasyon testine göre 1. kür tedavi sonrasındaki Pro-BNP, karnitin, troponin-I ve TOS1, OSI1, TAK1 değerleri arasında ilişki bulunmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Hasta grubunda 1. kür tedavi sonrası TOS1 ve OSI1 ile tedavi sonrası Pro-BNP, Karnitin, Troponin I düzeyleri karşılaştırılması

Spearman's rho	Pro - BNP		Karnitin		Troponin I	
	r	p	r	p	r	p
TOS1	-0,018	0,934	0,143	0,505	-0,115	0,792
OSI1	0,048	0,824	0,180	0,400	0,057	0,180
TAK1	-0,099	0,664	0,083	0,700	0,141	0,270

r = bağıntı katsayısı

Hasta grubunda 1. kür tedavi sonrasında TOS1 ve OSI1 değerleri ile doku dopler sol ventrikül ve sağ ventrikül Tei indeksleri arasında ilişki bulunmadı. TAK1 ile Tei indeksleri arasında ise zayıf – orta derecede ilişki saptandı. (Tablo 30).

Tablo 30. Hasta grubunda 1. kür tedavi sonrası TOS1 ve OSI1 ile doku dopler sol ventrikül ve sağ ventrikül Tei indeks-1 karşılaştırılması

Spearman's rho	Tei indeks-1 (Mitral)		Tei indeks-1 (Triküspit)	
	r	p	r	p
TOS1	0,290	0,295	0,304	0,314
OSI1	0,390	0,142	0,366	0,125
TAK1	0,288	0,173	0,299	0,282

Hasta grubunda 1. ve 2. kür tedavi sonrası doku dopler Tei indeks-1 ve Tei indeks-2 ile Pro-BNP, troponin ve karnitin bulguları arasında ilişki bulunmamıştır (Tablo 31).

Tablo 31. Hasta grubunda 1.ve 2. kür tedavi sonrası doku dopler Tei indeks-1 ve Tei indeks-2 ile Pro-BNP, Troponin I ve Karnitin karşılaştırılması

	Pro-BNP		Troponin I		Karnitin	
	r	p	r	p	r	p
Tei indeks-1	-0,019	0,931	0,007	0,620	0,167	0,427
Tei indeks-2	0,088	0,713	-0,060	0,803	0,164	0,489

Hasta grubunda 2. kür tedavi sonrası TOS2, OSI2 ve TAK2 ile tedavi sonrası Pro-BNP, karnitin, troponinI düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 32).

Tablo 32. Hasta grubunda 2. kür tedavi sonrası TOS2 ve OSI2 ile tedavi sonrası Pro-BNP, Karnitin, Troponin I düzeyleri karşılaştırılması

Spearman's rho	Pro - BNP		Karnitin		Troponin I	
	r	p	r	p	r	p
TOS2	-0,098	0,727	0,141	0,616	-0,382	0,160
OSI2	-0,097	0,732	0,188	0,503	-0,380	0,162
TAK2	-0,099	0,646	0,083	0,700	-0,141	0,257

r = bağıntı katsayısı

Hasta grubunda 2. kür tedavi sonrası TOS2, OSI2 ve TAK2 ile doku dopler sağ ve sol ventrikül kapak Tei indeks-2 değerleri arasında zayıf – orta derecede ilişki ilişki saptanmamıştır (Tablo 33).

Tablo 33. Hasta grubunda 2. kür tedavi sonrası TOS2 ve OSI2 ile doku doppler sağ ve sol ventrikül kapak Tei ideks-2 karşılaştırılması

Spearman'srho	Tei ideks-1 (Mitral)		Teiideks-1 (Triküspit)	
	r	p	r	p
TOS2	0,340	0,879	0,376	0,454
OSI2	0,360	0,899	0,268	0,777
TAK2	0,305	0,192	0,255	0,164

TARTIŞMA

Günümüzde çocukluk çağı malignitelerinin tanı ve tedavilerindeki gelişmeler sayesinde kanserli çocukların sağ kalım oranları belirgin bir şekilde artmıştır. 5 yıllık sağkalım oranı 1970'li yıllarda %70 ler civarındayken bu oran günümüzde %83'lere ulaşmıştır (3).

Antrasiklinler, çocukluk çağı malignite tedavilerinin yaklaşık % 60 'ında etkin bir şekilde kullanılmasına rağmen, kardiyotoksitesi nedeniyle kanser dışı morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir (102). Kardiyotoksite, kullanılan kümülatif antrasiklin dozuyla artmaktadır. Kardiyotoksite oluşturma mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Kabul edilen görüş mitokondrial enzimlere etki ederek serbest radikallerin ve oksidatif stresin oluşmasına neden olmalarıdır (102). Oksidatif stres oksidan maddelerin antioksidan maddelere oranının artmasıdır (103). Normalde ortaya çıkan oksidan maddeler, antioksidan sistem tarafından elimine edilir iken oksidan maddelerdeki aşırı artış ya da antioksidanlardaki azalma oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır (103). Artan oksidatif maddeler (ROS) hücrel proteinlere lipitlere DNA'ya zarar verebilir (104). Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz yapısal fonksiyonel değişikliklere sebep olabilmektedir. Ayrıca eksitasyon-kontraksiyon bileşkesindeki proteinlere ve sarkomerlere hasar vererek direkt kontraktıl fonksiyonları de etkileyebilmektedir (103).

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksitenin erken tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Erken tanıda en sık kullanılan yöntem olan ekokardiyografi kolay uygulanabilir, güvenilir ve non invaziv bir yöntemdir.

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksiteyi belirlemede EKO yanısıra biyolojik markerlarda kullanılmaktadır. Bu markerlardan ikisi Pro-BNP ve troponin I' dır. (101). Bununla birlikte bu parametrelerin antrasiklinlere bağlı kardiyotoksiteyi erken dönemde tespit etmesindeki belirsizlikler hala devam etmektedir (101). Yüksek B tipi natri üretik peptid (BNP) düzeyleri antrasiklin tedavisi gören yetişkin ve pediatrik maligniteli hastalarda kalp hasarı ile korelasyon göstermektedir (105). Yüksek B tipi natri üretik peptid seviyelerinin kalp yetmezliğinden önce yükselmesi

kardiyak hasar belirteci olarak kullanılabilirliği açısından önem teşkil etmektedir (106).

Troponinler kardiyak hasarı belirlemede en etkin biyomarker olmasına rağmen antarasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteyi belirlemedeki gleri tartışmalıdır (105).

OKSİDAN SİSTEM VE KARDİYOTOKSİSİTE

Bu çalışmanın en önemli bulgusu antrasiklin tedavisi almış lösemi ve lenfoma hastalarında TOS ve OSI'nin artmış olduğunu gösterilmesidir. Çalışmamızda antrasiklin tedavisi sonrası hasta grubunda kontrol grubuna göre oksidatif stresin arttığını TOS ve OSI değerleri ile tespit ettik. Ayrıca hasta grubunda kür sayısı arttıķa oksidatif stres göstergelerinden TOS ve OSI 'in giderek anlamlı şekilde yükseldiğini gösterdik. Antioksidan sistemin göstergesi olan TAK'in 2. krden sonra kümülatif antrasiklin dozun artmasıyla korele olarak azaldığını tespit ettik.

Antrasiklin tedavisi almış hastalarda kardiyotoksisite nedeni olarak öne sürülen oksidatif stresi gösteren parametrelerinden TOS ve OSI'ye dair literatürde hiēbir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte oksidatif stresin antrasiklin tedavisi alanlarda arttığına ve antioksidan sistem aktivitesinin azaldığına dair literatürde gerek deneysel gerek klinik çalışmalar vardır. Ancak çalışmaların çoğunda tek tek oksidatif stres parametrelerine bakılmıştır. Bizim alışmamızda ise oksidatif stres yeni bir method olan Erel yöntemiyle incelenmiştir. Bu yöntemle tek bir maddenin oksidatif aktivasyonu hesaplanması yerine total oksidatif aktivasyon gösterilebilmektedir. (100)

zdoğan ve ark. fareler üzerinde yaptığı çalışmada bir grup fareye salin, bir grup fareye adriyamisin, bir grup fareye antioksidan etkili carnosine, bir grup fareyede carnosine ve adriyamisin birlikte verilmiştir. Çalışma sonucunda serumda ve myokartta oksidatif stresin oluşumunu arttıran lipit peroksidoasyonunun ve kardiyak hasar belirleyicelerinden kreatinkinaz, laktat dehidrojenaz, aspartat amino transferaz ile alanin transferazın artmış, antioksidan parametrelerinden superoxide dismutaz (SOD), glutathione peroxidaz (GPx), katalaz enzimlerinin diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşmüş olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar sonuç olarak

adriyamisinin oksidatif stresi arttırdığı ve SOD, GPx, katalaz gibi antioksidan enzimleri azalttığı ve sonuçta oluşan kalp fonksiyon bozukluklarının, carnosine ile engellenebileceğini tespit etmişlerdir (108).

Başka bir çalışmada, Richard ve ark. bir grup fareye 10 gün boyunca saline (1mg/kg/gün), bir grup fareye de (1mg/kg/gün) doxorubisin vermişlerdir. Kardiyak fonksiyon parametrelerinden ANP, myozin ağır zincir, vasküler endotelial büyüme faktörünün ve oksidatif stres parametrelerinden thiobarbitirik asitin, serumda ve myokartta düzeylerini ölçmüşler. Doxorubisin tedavisinden sonra serumda oksidatif stres parametrelerinin hemen yükseldiğini ve bu yükselişten yaklaşık 2 ay sonra kardiyak disfonksiyonunun geliştiğini saptamışlardır (109).

Disli ve arkadaşları ise 20 mg/kg doxorubisin ile oluşturulan kardiyotoksositeye karşı Nitrik oksit (NO) inhibitörü molsidomine'nin protektif etkisini araştırdıkları çalışmalarında doxorubisin alan grupta antioksidan sistem parametrelerinden SOD, GSH 'ın serumda ve kalp dokusunda düzeylerinin azalmış olduğunu, lipid peroksidasyonunun göstergesi Malondialdehitin (MDA) çok arttığını göstermişler. Doksurubisin ve molsidomine alan grupta ise bu enzimleri normal seviyelerde saptamışlar. Araştırmacılar antioksidan etkili molsidominin kardiyotoksositeyi önlemede etkili olduğunu göstermişlerdir (110).

Yu ve ark. ratlara 2.5 mg/kg dozunda doxorubisin ile kardiyotoksosite oluşturarak, alfa-Linolenik asitin (ALA) kardiyoprotektif etkisini ve bu etkinin altında yatan mekanizmalarını araştırmışlar. Yalnız doxorubisin alan grupta, ALA + doksurubisin alan gruba göre antioksidan enzimlerden SOD, katalaz ve GSPx düzeylerinin azaldığını, lipid peroksidasyonu göstergesi Malondialdehitin (MDA) ise arttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar ALA'nın doksurubisin tedavisi alan hastalarda kardiyoprotektif olduğunu ve etkilerini muhtemelen antioksidan sistemin aktivasyonunu artırarak gösterdiğini öne sürmüşlerdir (111).

Zhou ve ark. trozinkinaz inhibitörü olan ve çoklu ilaç direncinden sorumlu olduğu düşünülen Nilotinib' in doksurubisin kardiyotoksitesindeki rolünü araştırmıştır. Doxorubisin verilen ratlarda doku MDA düzeylerinin artıp, SOD düzeylerinin düştüğünü, protektif etkisini araştırmak için verdikleri nilotinib ile bu etkilerin önlenildiğini göstermişlerdir. Doxorubisine bağlı kardiyotoksitenin

patogenezinde miyokardiyal lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidan sistemlerdeki azalmanın rol oynayabileceğini göstermişlerdir (112).

TAK, TOS ve OSI ölçümü oksidan sistemin durumunu göstermede etkili pratik ve maliyeti düşük bir yöntemdir. Siyanotik kalp hastalığı, nekrotizan enterekolit, demir eksikliği anemisi ve kernikterus gibi oksidatif stresin arttığı farklı hastalıklarda da TAK, TOS ve OSI'nin oksidan durumu doğru ölçtüğünü ve daha avantajlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (113 - 115). Sonuç olarak biz bu çalışmada; literatürde ilk defa antrasiklin tedavisi almış lösemi ve lenfoma hastalarında oksidan durum belirleyicilerinden TAK' in azaldığını, TOS ve OSI'nin arttığını gösterdik.

BİYOKİMYASAL MARKERLER VE KARDİYOTOKSİSİTE

Pro-BNP

Çalışmamızda kardiyotoksisiteyi belirlemek için kullandığımız Pro-BNP, ventriküllerden volüm ve basınç yükselmesine bağlı olarak salgılanmaktadır. BNP sol ventrikül disfonksiyonunu duyarlı bir şekilde göstermektedirler. Pro-BNP düzeylerindeki artış konjestif kalp yetmezliğinin ağırlığı ile orantılı olarak artmaktadır (116). Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta ve kontrol grubu arasında Pro-BNP düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı.

Literatürde çalışmamıza benzer çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde Yıldırım ve arkadaşları subklinik geç kardiyotoksisiteyi belirlemek için NT-pro BNP'nin ve eko bulgularının kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Ortalama kümülatif dozu 241,1 mg/m² olan ve son doksorubisin dozundan 10,5 yıl geçmiş olan 23 hastanın serum NT-pro BNP düzeylerini yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hastalarda EKO ile ölçülen MPI değerleri, serum NT-pro BNP ile korele bulunmuştur (117).

Başka bir çalışmada Sheiref ve ark. akut lösemi nedeniyle antrasiklin tedavisi almış 50 hastayı değerlendirmiştir. Antrasiklinlere bağlı geç başlayan kardiyotoksisiteyi erken tespit etmek için kardiyak troponin t, NT-pro BNP ve doku doppler bulguları araştırılmıştır. Çalışma sonunda hastaların hiçbirinde CTropT yüksek bulunmamıştır. Pro-BNP hastaların %20'sinde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki dikkat çekici konu ise yüksek Pro-BNP düzeyi saptanan hastaların

hepsinde doku dopler EKO ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanmış olmasıdır. Araştırmacılar Pro-BNP' nin antrasiklin kardiyotoksitesini takip etmede duyarlı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (118).

Pongprot ve ark. ise antrasiklin tedavisi almakta olan çocukluk çağı maligniteli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum BNP düzeylerini incelemişler. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum BNP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yükseklik saptanmış ve Pro-BNP'nin antrasiklinlere bağlı kardiyotoksiteyi tespit etmede duyarlı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (119).

Zidan ve ark. doksorubisin tedavisi ve mediastinal radyoterapi alan hodgkin hastalarında subklinik geç kardiyotoksiteyi tespit etmek için pro-BNP, kardiyak troponin ve doku dopler ölçümleri yapmışlar. Hastaların %30'unda NT-pro BNP'nin yüksek olduğunu tespit etmişler. Pro-BNP küçük tanı yaşı ve antrasiklin kümülatif dozuyla ilişkili bulunmuştur. Mavinkurve-Groothuis ve arkadaşlarıda 122 kanserli hastada NT-pro BNP yüksekliğini %13 bulmuştur (120). Yazarlar kardiyak troponinlerin akut myokardiyal hasarı gösterdiğini, kronik hasarı göstermediğine inanmaktadırlar (107).

Pınarlı ve ark. antrasiklin alan hastalardaki geç kardiyotoksisteyi saptamak için yapmış olduğu çalışmada, antrasiklin tedavisi alan grupta serum BNP ortalaması 10,56 pg/ml, sağlıklı kontrollerde 4,09 pg/ml olarak saptanmış; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (69).

Çalışmamızda litaretür ile uyumlu şekilde, antrasiklin tedavisi almış hastalarda serum Pro-BNP düzeylerinin kardiyotoksiteyi takip etmede duyarlı bir belirteç olduğunu gösterdik.

Troponin I

Çalışmamızda kardiyotoksiteyi belirlemek için kullandığımız kas hücreesindeki troponin kompleksinin bir parçası olan troponin I miyokard hasarının hassas bir göstergesidir. Troponin I normal şartlarda plazmada bulunmazken, akut miyokard infarktüsü gibi miyokardiyal hasarlardan sonra dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda saptanabilir. Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta ve kontrol grubu arasında serum troponin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde troponin değerleri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Antrasiklinlerle tedavi alan hastalarda troponin yüksekliğinin geç dönemde ortaya çıktığını destekleyen çalışmalar daha fazladır. Erken dönemde ise genellikle anlamlı değişikliğin olmadığına dair çalışmalar vardır.

Öztaş ve ark. antrasiklin tedavisi alan 276 hastanın serum troponin I düzeylerinin tedaviyle birlikte değişimini incelemişler. Yaklaşık 7 yıl süren bu çalışmada hastalar 3 fazda değerlendirilmiştir. Kümülatif antrasiklin dozlarının artmasıyla birlikte troponin I değerlerinin arttığını tespit etmişlerdir (74).

Çalışmamıza benzer bir çalışmada, Mavinkurve ve ark., antrasiklin tedavisi alan 122 hastanın serum troponin I düzeylerini incelemiştir. Hastaların hiçbirinde serumda yüksek troponin I değerleri saptanmamıştır. Troponin I değerinin erken dönemde kardiyotoksisiteyi belirlemede etkin olmadığı sonucuna varmışlar. Aynı çalışmada Pro-BNP düzeylerinde ise anlamlı farklılık saptanmış ve Pro-BNP düzeylerinin erken dönemde kardiyotoksisiteyi belirlemede etkin olduğu sonucuna varmışlar (120).

Sheiref ve ark. akut lösemi nedeniyle antrasiklin tedavisi almış 50 hastanın serum troponin t düzeyini incelemişler. Troponin değerleri yüksek olan hiçbir sonuç tespit edilmemiş. Aynı çalışmada eşzamanlı olarak serum Pro-BNP düzeyleri ve doku dopler bulgularıda değerlendirilmiş. Araştırmacılar Pro-BNP'nin kardiyotoksisite belirteci olarak kullanılabileceği ve doku dopler ekonun konvansiyonel ekoya göre kardiyotoksisiteyi belirlemede daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır (118).

Benzer bir çalışmada, Poruier ve ark. değişik kümülatif dozlarda antrasiklin tedavisi almış 59 hastada serum troponin t düzeylerini incelemişlerdir. Hiçbir subgrupta (farklı dozlarda antrasiklin tedavisi alan gruplar) yüksek troponin t değerleri tespit edilmemiş ve kardiyak toksisiteyi belirlemede sensitiv bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (121).

Ruggerio ve ark. antrasiklin tedavisi almakta, ortalama kümülatif dozu 240 mg/m² olan 19 ALL'li hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum troponin I değerlerini ölçmüşlerdir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası troponin I değerlerinde anlamlı farklılık saptamamışlar. Erken dönemde kardiyotoksisiteyi belirlemede troponin I değerlerinin anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır (102).

Çalışmamızda litaretürle uyumlu olarak düşük doz antrasiklin tedavisi alan hastalarda troponin I'nın erken dönemde kardiyotoksisiteyi tespit etmede duyarlı bir belirteç olmadığını gösterdik.

Karnitin

Çalışmamızın amaçlarından birisi de antrasiklin grubu ilaçlar ile tedavi olan hastalarda oluşan kardiyotoksistide karnitinin rolünü araştırmaktı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda tedavi öncesinde ölçülen karnitin değerleri arasında anlamlı fark vardı. Hasta grubunda karnitin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük idi. Tedavi sonrasında serum karnitin düzeyleri her iki grupta da yüksek tespit edildi. Kontrol grubundaki yükseliş hasta grubuna göre daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmamızda litaretürle uyumlu olmayan sonuçlar tespit ettik. Bir çalışmada Khositseth ve ark. yeni tanı almış solid tümörlü hastalarda antrasiklin tedavisiyle birlikte 3 gün süreyle 100 mg/gün oral L-karnitin vermiştir. Doksorubisin tedavisinden sonra karnitin düzeylerinin düştüğünü fakat kısa süreli karnitin takviyesinin kardiyak fonksiyonları düzeltmediğini göstermişlerdir (122).

Yaris ve ark. doxorubisin tedavisi alan 15 kanser hastası ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde serum karnitin düzeylerini incelemişler. Doksorubisin tedavisi alan grubun serum karnitin seviyelerinin sağlıklı grubun serum karnitin düzeylerine göre daha düşük saptamışlar. Çalışma sonucunda antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteyi önlemede karnitinin önemli rolü olabileceği sonucuna varmışlardır (123).

Alshabanah ve ark. fareler üzerinde yaptığı çalışmada bir grup fareye sadece doksorubisin vermiş. Bir grup fareye ise hem doksorubisin hemde 200 mg/kg karnitin vermişlerdir. Çalışma sonucunda doksorubisin ve karnitin alan grupta oksidan sistem enzimlerinde azalma saptanırken antioksidan sistem enzimlerinde artış saptanmış. Antrasiklinlerin toksisite oluşturma mekanizmalarının oksidatif stresi arttırarak gerçekleştirdiği göz önüne alınarak karnitin tedavisinin oksidatif stresi azaltarak toksisiteyi azaltabileceği sonucuna varmışlardır (124).

Benzer bir çalışmada Zeidan ve ark. dişi Sprague Dawley cinsi ratlarda doksorubisin ile kalpte ve karaciğerde ortaya çıkan hasarda L-karnitinin koruyucu

etkisini incelemişlerdir. Elektron mikroskopisiyle miyokardiyal hücre kaybı, parçalanma, mitokondriyal şişme ve yoğunlaşma tespit etmişlerdir. Doksorubisin verilen grupta ortaya çıkan bu bulguların, “L-karnitin+doksorubisin” grubunda olmadığını, dolayısıyla L-karnitinin ağır kardiyomiyopati bulgularını geriletmediğini göstermişlerdir (125).

Çalışmamızda kemoterapi alan hastalarda karnitin çok yükseldiğini gösterdik. Fakat bunu açıklayacak bir hipotez bulamadık. Hasta grubunda karnitin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük saptanmasını; antrasiklin tedavisi alanlarda oksidatif strese daha fazla maruziyet ve antioksidan sistemde daha fazla karnitin kullanılmış olmasından dolayı kaynaklanabileceğini düşündük.

EKOKARDİYOĞRAFİ VE KARDİYOTOKSİSİTE

M-Mod ve 2D Ekokardiyografi ile Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda tedavi sonrası her iki grup LVSDG, LVEDG değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ruggerio ve ark. tarafından yapılan çalışmada antrasiklin tedavisi alan 19 akut lösemili hastada tedavi öncesi ve sonrasında ekokardiyografide ölçülen LVSDG ve LVEDG değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (102). Yine benzer şekilde Amigoni ve ark. antrasiklin tedavisi almış 62 ALL hasta üzerinde yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre LVSDG ve LVEDG değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (126). Ayrıca Vandecruys ve ark. yapmış olduğu çalışmada; kümülatif antrasiklin dozu < 250 mg/m² olan 37 ALL hasta ile 30 sağlıklı gönüllü arasında ölçülen LVSDG ve LVEDG değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (42). Hastalarımızın düşük doz kümülatif antrasiklin (median 67 mg/m²) tedavisi almış olmaları anlamlı fark saptanmamasının sebebi olabilir.

Ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki çocukların EF ve FS değerleri arasında

anlamli fark saptamadik. Literatürde bazı çalışmalarda antrasiklin tedavisi alan hastaların EF ve FS değerlerinin kontrol gruplarına göre anlamli şekilde farklı bulunmuştur (42). Yapılan bir çalışmada ortalama 240 mg/m² antrasiklin tedavisi alan ALL hastaların kümülatif doz tedavinin artmasıyla korele olarak EF ve FS değerlerinin azaldığını saptamışlar (102). Bizim çalışmamıza benzerlik gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Yıldırım ve ark. doksorubisin tedavisi almış çocukluk çağı kanser hastaları üzerinde, subklinik kardiyotoksisiteyi değerlendirdikleri çalışmada hasta ve kontrol gruplarında EF ve FS değerleri arasında anlamli fark saptanmamıştır. Fakat aynı çalışmanın doku dopler ile bakılan MPI'de anlamli farklılık saptanmıştır (117). Benzer olarak Yağcı ve ark. antrasiklin tedavisi almış 19 çocuk hastada yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubunda EF ve FS değerleri arasında anlamli şekilde fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada doku dopler ile bakılan parametreler arasında kardiyotoksisite açısından heriki grup arasında anlamli farklılıklar saptanmıştır (127). EF ve FS değerlerinin normal olsa bile miyokardiyal fonksiyon değişikliklerinin doku dopler gibi daha ileri tekniklerle gösterilebileceği şeklinde yorumlanabilir. EF ve FS değerleri arasında fark saptanmamasının nedenlerinden birisinde bizim çalışmamızda hasta grubunun düşük doz antrasiklin tedavileri almaları olabileceğini düşündük.

Pulse Dopler İle Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda pulse dopler ile ventrikül diyastolik işlevleri değerlendirildiğinde; sol ve sağ ventrikül (mitral ve triküspit kapak) E, A ve E/A oranı parametrelerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamli fark saptanmadı. Antrasiklin tedavisi alan grup ile kontrol gruplarının kendi aralarındaki birebir karşılaştırılmasında da anlamli bir fark saptanmadı. Litaretürde bizim çalışmamıza benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Leger ve ark. çok düşük doz antrasiklin (<100 mg/m²) tedavisi almış 91 çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada pulse dopler ile baktıkları ventrikül diyastolik göstergelerinden E, A ve E/A oranını normal standart seviyelerde olduğunu saptamışlardır (128).

Ruggerio ve ark. tarafından yapılan çalışmada; antrasiklin tedavisi devam eden 19 ALL hastasını 5 yıl süreyle izlemişler. Antrasiklin verilmeden önce ve sonrasındaki değerlendirmelerinde pulsedopler ile baktıkları ventrikül diyastolik fonksiyonlarında anlamlı değişiklik tespit etmemişlerdir. Ayrıca her tedavi küründen sonra baktıkları E/A oranında anlamlı değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (102).

Amigoni ve ark. antrasiklin tedavisi almış 62 ALL hasta üzerinde yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında pulse dopler ile ölçülen diyastolik fonksiyon göstergelerinden E/A oranları arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir (126). Ayrıca E,A ve E/A velositelerin bozulduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Vandecruys ve arkadaşlarının ortalama 180-240 mg/m² antrasiklin tedavisi alan 37 ALL hastası üzerinde yaptığı çalışmada E,A ve E/A değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı bulmuştur (42). Çalışmamızda hastalarımızın almış olduğu kümülatif dozun düşük olması nedeniyle anlamlı fark saptanamamış olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak sağlıklı grup yerine antrasiklin dışı kemoterapi alan hastalar seçildi. Farklı kemoterapi protokolleri ve farklı etki mekanizmaları olmalarına rağmen kontrol grubunun da kemoterapi gibi ağır tedavi almaları, hasta ve kontrol grupları arasındaki anlamlı fark saptanamamasının sebepleri içerisinde gösterilebilir.

Doku Dopler İle Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Doku Dopler ekokardiyografi günümüzde gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki olası bozulmaların erken dönemdeki tanısında ve takibinde faydalı olduğu bilinmektedir. Doku doplerdiyastolik parametreleri, doku hareketlerinin velositesini vermektedir.

Çalışmamızda doku dopler ile sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hasta ve kontrol grubunda sol ve sağ ventriküllerde ölçülen E'velositesi ile A'velositesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Antrasiklin tedavisi alan grup ile kontrol gruplarının kendi aralarındaki birebir karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark saptanmadı.

Litaretürde Yıldırım ve ark. tarafından doksurubisin tedavisi almış çocukluk çağı kanser hastalarında subklinik kardiyotoksisiteyi serum bnp değerleri ve ekokardiyografik parametrelerle değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; kümülatif doz ortalaması 241mg/m² olan doxorubisin tedavisi almış 23 hasta ile antrasiklin tedavisi almamış 19 gönüllü çocuk seçilmiş. Doku dopler ile ölçülen sol ventrikül E', A' ve E'/A' değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (117).

Benzer bir çalışmada Bayram ve ark. tarafından düşük doz antrasiklin (100 mg/m²) tedavisi almış 60 ALL hastası ve 30 sağlıklı gönüllü konvansiyonel eko ve doku dopler ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelenmiştir. E' ve A' velositeleri hasta grupta, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (129).

Bir başka çalışmada Ryersen ve arkadaşları antrasiklin tedavisi alan hastaları yüksek riskli (300mg/m²), orta riskli (100-200mg/m²) ve risk grubu (100mg/m²) olmayan diye üç grupta incelemişler. Hastalar doku dopler ile incelendiğinde yüksek riskli grupta sol ventrikül E' değerinin daha yüksek ve E'/A' oranının daha düşük olduğu saptanmış (130).

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi litaretürle uyumlu sonuçlar elde etmedik. Hastalarımızın düşük doz kümülatif antrasiklin (median 67 mg/m²) tedavisi almış farklılıkların olmamasında etken gösterilebilir.

Doku dopler ekokardiyografik yöntem ile sol ve sağ ventrikül için hesaplanan MPI değerleri (tei indeksi) karşılaştırıldığında tedavi öncesinde hesaplanan bazal MPI değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrasında hasta grubunda 1 kür, 2 kür ve 3 kür olmak üzere farklı kür sayısı alan hastalar vardı. Kontrol grubunda ise sadece antrasiklin içermeyen 1 kür tedavi alan hastalar vardı. Karşılaştırma yapılırken hasta grubunun farklı kürler sonrasındaki değerleri, kontrol grubunun tek kür sonrası değerleriyle karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi sonrası hesaplanan tei indeksleri arasında anlamlı olarak istatistiksel fark bulundu. Üçüncü kür alan hasta sayısı 3 olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı fakat değerlerin belirgin olarak yüksek olduğu saptandı.

Litaretürde bizim çalışmamızla uyumlu bir çok çalışma vardır. Vandecruys ve ark. yapmış kümülatif antrasiklin dozu 250 mg/m² olan 37 ALL hasta ile 30 sağlıklı

gönüllü hastayı doku dopler eko ile incelemişler. Hasta ve kontrol gruplarında sol ve sağ ventrikül tei indeksleri karşılaştırıldığında hasta grubunun tei indekslerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlar (42).

Benzer bir çalışmada, Yıldırım ve ark. doksurubisin tedavisi almış çocukluk çağı kanser hastalarında subklinik kardiyotoksisiteyi incelemişler. Hasta grupta MPI değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlar. Ayrıca aynı çalışmada MPI' nin kardiyak markerlarla korelasyon gösterdiğini saptanmıştır (117).

Yine bir çalışmada 19 ALL hastası 5 yıl süreyle izlenmiş ve kardiyak belirteçlerle doku dopler bulguları karşılaştırılmış. Hastalar her kür antrasiklin tedavisi aldıktan sonra serumda kardiyak belirteteçlere ve doku dopler ile MPI'lerine bakmışlar. Kürler sonrasında bakılan MPI'lerinin kümülatif doz arttıkça yükseldiğini tespit etmişler. Araştırmacılar sonuç olarak MPI'in kardiyak belirteçlere göre daha erken dönemde kardiyak disfonksiyonu belirlediğini tespit etmişler (102).

Ayhan ve arkadaşları ise doku dopler ve konvansiyonel eko bulgularını karşılaştırmak için doxorubisin tedavisi alan 45 hastayı değerlendirmişler. Hastalar doxorubisin öncesi ve sonrasında ekokardiyografi ile değerlendirilmiş. Araştırmacılar sonuç olarak MPI'in kardiyak disfonksiyonu erken dönemde belirlemede daha etkin olduğunu göstermişler (131).

Çalışmamızda hasta grubunda konvansiyonel EKO'da normal bulgular saptamamıza rağmen doku dopler ile subklinik kardiyotoksisite bulguları tespit ettik. Konvansiyel eko ile antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite geç dönemlerde ortaya konulmaktadır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi doku dopler ile bakılan Tei indeksi sayesinde kardiyotoksisite çok daha erken tespit edilebilmektedir. Biz bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular ışığında antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisiteyi konvansiyel eko ile takip etmenin yerine konvansiyel ve doku dopler ile beraber değerlendirmenin daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceğini göstermiş olduk. Böylelikle antrasiklin kardiyotoksisitesi çok daha erken ve çok daha düşük antrasiklindozlarında saptanarak, gerekli tedaviler uygulanabilir veya farklı tedavi rejimlerine geçilebilir.

SONUÇLAR

1. Her iki grubun bazal TAK (total antioksidan kapasite), TOS (total oksidan sistem) ve OSI (oksidan stres indeks) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
2. Bir kür kemoterapi alan hasta grubundaki çocukların TAK1, TOS1 ve OSI1 değerleri, kontrol grubundaki çocukların TAK1, TOS1 ve OSI1 değerlerinden yüksek bulundu.
3. Hasta grubunda ikinci kür tedavi alan çocukların TOS2 ve OSI2 değerleri, kontrol grubundaki çocukların TOS1 ve OSI1 değerlerinden yüksek saptandı.
4. Hasta grubunda 3. kür sonrası ölçülen TOS3 ve OSI3'ün, TOS1, TOS2, OSI1, OSI2 den belirgin yüksek olduğu saptandı.
5. Hasta grubunun tedavi öncesi ölçülen TAK, TOS, OSI değerleri ile 1. ve 2. kür sonrası ölçülen TAK1, TAK2, TOS1, TOS2, OSI1, OSI2 düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. Ayrıca TAK1 ile TAK2, TOS1 ile TOS2, OSI1 ile OSI2 düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı.
6. Tedavi almadan önce hasta grubunda kontrol grubuna göre Pro-BNP yüksek bulunurken, karnitin düşük bulundu. Troponin I düzeyleri arasında fark yoktu.
7. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında tedavi sonrasında serum Pro-BNP ve karnitin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanırken serum troponin I düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
8. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında tedavi sonrasında LVSDG, LVEDG, EF ve FS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Pulse doppler ile sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında, hasta grupta tedavi sonrasında ölçülen E1, A1 değerleri ile kontrol grubu tedavi sonrası E1, A1 arasında anlamlı fark saptanmadı.
10. Doku doppler ile sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları karşılaştırıldığında, hasta grupta tedavi sonrasında ölçülen E'1, A'1 değerleri ile kontrol grubu tedavi sonrası E'1, A'1 arasında anlamlı fark saptanmadı.

11. Hasta ve kontrol gruplarında tedavi sonrasında Pulse doppler ve Doku doppler ölçülen $E1/A1$ ve $E'1/A'1$ oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.
12. Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile hasta grubu ve kontrol grubu arasında sol ve sağ ventrikül için hesaplanan MPI değerleri (tei indeksi) arasında anlamlı bir yükselme saptandı.
13. Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile hasta grubunun sol ventrikül için hesaplanan MPI değerleri (tei indeksi) tek tek karşılaştırıldığında bazal ile 1.kür değerleri ve bazalle 2. kür değerleri arasında anlamlı bir yükselme saptandı.
14. Doku Doppler ekokardiyografik yöntem ile hasta grubunun sağ ventrikül için hesaplanan MPI değerleri (tei indeksi) tek tek karşılaştırıldığında bazalle 2. kür değerleri arasında anlamlı bir yükselme saptandı.
15. Hasta grubunda 1. kür tedavi sonrasında TOS2, OSI2 ve TAK2 ile Tei indeksleri arasında ise zayıf – orta derecede ilişki saptandı.
16. Hasta grubunda 2. Kür tedavi sonrası TOS2, OSI2 ve TAK2 ile doku doppler sağ ve sol ventrikül kapak Tei indeks değerleri arasında zayıf – orta derecede ilişki saptanmamıştır

KAYNAKLAR

1. Seth R, Singh A. Leukemias in children. *Indian J Pediatr* 2015;15:1-8.
2. Averill LW, Açıkgöz G, Miller RE, Kandula VV, Epelman M. Update on pediatric leukemia and lymphoma imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2013;34(6):578-99.
3. Lipshultz SE, Karnik R, Sambatakos P, Franco VI, Ross SW, Miller TL. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Curr Opin Cardiol* 2014;29(1):103-12.
4. Yıldırım A, Tunaoglu FS, Pınarlı FG, İlhan M, Oğuz A, Karadeniz C, et al. The role of dobutamine stress echocardiography in early diagnosis of cardiac toxicity in long-term survivors of asymptomatic children treated with anthracycline. *Anatol J Cardiol* 2010;10(2):154-62.
5. Soyacan LY. Akut Lenfoblastik lösemi (ALL). In: Anak S, Aydoğan G, Çetin M, et al, eds. *Pediyatrik Hematoloji*, İstanbul Tıp Kitabevi, 1.Baskı, İstanbul 2011;597-610.
6. Ağaoğlu L. Lösemiler, Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri*. 4.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010:1355-71.
7. Celkan T. Akut lenfoblastik lösemi. Özkan A. Ed. *Pediyatrik Onkoloji*. 1.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009:451-62.
8. Çetingül N. Akut myeloid lösemi. Özkan A. ed. *Pediyatrik Onkoloji*. 1.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009:463-84.
9. Foon KA, Todd RF. III. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986;68:1-31.
10. Margolin JF, Karen RR, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011:518-66.
11. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78.
12. Woo HY, Kim DW, Park H, Seong KW, Koo HH, Kim SH. Molecular cytogenetic analysis of gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Korean Med Sci* 2005;20; 36-41.

13. Anak S. Lenfomalar. Neyzi O, Ertuğrul T. Ed. Pediatri. 4.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010:1373-8.
14. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:452.
15. Hudson MM, Oncui M, Donaldsan SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo P A, Poplack DG, eds. *In: Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2006:695-721.
16. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angeles R, Capocaccia R, Vissder O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(9):3724-34.
17. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin disease. *Cancer Res* 1966;26:1063-83.
18. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
19. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2001.
20. Lanzkowsky P. Hodgkin's disease. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 4 th ed. 2005:453-490.
21. Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007:20(2).
22. Robertson SI, Lowman IT, Grufferman S, Kostyu D, Van Horst CMD, Matthews TJ, et al. Familial Hodgkin's disease a clinical and laboratory investigation. *Cancer* 1987;59(7):1314-19.
23. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence: KS: CMP Healthcare Media 2005:675.
24. Martin D. Abeloff, James O. Armitage, Allen S. Lichter, John E. Niederhuber, *Clinical Oncology*, 2nd Ed. 2000:2620-57.
25. Pizzo Philip A, Poplack David G. *Principles & Practice of Pediatric Oncology*. 5th Ed. 2006:722-47.

26. Gross TG, Perkins SL. Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in Children. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams&Wilkins, 2011:663-82.
27. Percy CL, Smith MA, Linet M, Reis LAG, Friedman F. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Reis LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, eds. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States: SEER Program, 1975-1995. NIH Publication No. 99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program 1999:35-50.
28. Pagona JS, Huang CH, Levine PH. Absence of Epstein-Barr viral DNA in American Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med* 1973;289:1395-99.
29. Diebold JE, Jaffe ES, Raphael M, Warnke R. Burkitt lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: France: IARC Press 2001:181-85.
30. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007, 2007:285-96 .
31. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, et al. The impact of the methotrexate administration Schedule and in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105(3):948-58.
32. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308– 15.
33. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339.b4606.
34. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
35. Le Bot MA, Bégué JM, Kernaleguen D, Robert J, Ratanasavanh D, Airiau J, et al. Different cytotoxicity and metabolism of doxorubicin, daunorubicin,

- epirubicin, esorubicin and idarubicin in cultured human and rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1988;37(20):3877-87.
36. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT, et al. Recent Advances in the Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood. *Curr Med Chem* 2001;8:1649-60.
 37. Wallace KB. Doxorubicin-Induced Cardiac Mitochondriopathy. *Pharmacol Toxicol* 2003;93:105-15.
 38. B Diamond M, I Franco V, L Miller T, E Lipshultz S. Preventing and treating anthracycline-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Current Cancer Therapy Reviews* 2012;8(2):141-51.
 39. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology research and practice* 2011.
 40. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-17.
 41. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16(2):545-50.
 42. 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.
 43. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Millter TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:950–61.
 44. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arc Intern Med* 2010;170(14):1247-55.
 45. 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):1544-152.
46. Wang L, Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene* 2006;25(11):1629-38.
 47. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* 2013;119(19):3555-62.
 48. Qureshi MY, Wilkinson JD, Lipshultz SE. The relationship of childhood obesity with cardiomyopathy and heart failure. In *Pediatric Metabolic Syndrome*, Springer, London 2012:199-215.
 49. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Onc* 1993;21(7):477-79.
 50. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738-44.
 51. Zucchi R, Danesi R. Cardiac Toxicity of Antineoplastic Anthracyclines. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003;3:151-71.
 52. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96: 133–139
 53. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, Neuberg DS, Dahlberg SE, Colan SD, et al. Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium: Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics* 2012;130:1003–11.
 54. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE: Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1039–58.

55. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC: Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005006
56. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, van den Berg MP, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:2746–53.
57. Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ, Wildgust M: Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignancies. *Cancer Invest* 2004;22:663–9.
58. Sieswerda E, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC: The use of liposomal anthracycline analogues for childhood malignancies: a systematic review. *Eur J Cancer* 2011;47(13):2000-8.
59. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, Gibson BE, Tamminga RY, Aleinikova O, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31:599-607.
60. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–53.
61. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II-beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67:8839–46.
62. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J* 1995; 16:38–42.
63. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez- Tortosa CL, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC. New advances in molecular mechanisms and the prevention of Adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. *Food Chem Toxicol* 2010;48:1425–38.

64. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, et al. Protective effect of coenzyme Q 10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med* 1994;15:207–12.
65. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996;75:416-22.
66. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:53-68.
67. Vanderheyden M, Barunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:365-8.
68. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003;57:191-7.
69. Pınarlı FG, Oğuz A, Tunaoğlu FS, Karadeniz C, Gökçora N, Elbeg S, et al. Late Cardiac Evaluation of Children With Solid Tumors After Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:370-7.
70. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
71. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol* 2006;108:212-5.
72. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Third Edition. W.B. Saunders Company. 1999;34:1194–95.
73. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52-65.

74. Öztarhan K, Güler S, Aktaş B, Arslan M, Salcıoğlu Z, Aydoğan G. The value of echocardiography versus cardiac troponin I levels in the early detection of anthracycline cardiotoxicity in childhood acute leukemia: prospective evaluation of a 7-year-long clinical follow-up. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(5):380-94.
75. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL. Doppler electrocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
76. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, the Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
77. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. Narin A, ed. *Sol ventrikül sistolik fonksiyonlar*. 1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2007;203-16.
78. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Krozon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography?. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-9.
79. Nishimura K, Yamazato A, Aoshima M et al. [Problems in patients with use of a ventricular assist device] [Article in Japanese]. *J Cardiol* 1990;20:473-82.
80. Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C, Middleton KJ, Khoury DS. Left ventricular filling at elevated diastolic pressure: relationship between transmitral doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J* 1990;119:620-6.
81. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-85.
82. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7(5):441-58.
83. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-654.

84. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
85. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, 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. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
86. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001;36:1713-26.
87. Mayes, PA. Lipids of physiologic significance. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*. 25th Ed. Stamford: Appleton and Lange, 2000:160-71.
88. Furuno T, Kanno T, Arita K, Asami M, Utsumi T, Doi Y, et al. Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition. *Biochem Pharmacol* 2001;62(8):1037-46.
89. Chang B, Nishikawa M, Sato E, Utsumi K, et al. L-Carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine. *Arch Biochem Biophys* 2002;405(1):55-64.
90. Arrigoni-Martelli E, Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:27-49.
91. Binienda ZK, Ali SF. Neuroprotective role of L-carnitine in the 3 nitropropionic acid induced neurotoxicity. *Toxicol Lett* 2001;125:67-73.
92. Gülçin I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology* 2006;217:213:20.
93. Yanık M, Erel Ö, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16(4):200-3.
94. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49(3):481-93.
95. Cadenas E. Mechanism of antioxidant action. Özben T, ed. *Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants, Pathological and Physiological Significance Proceedings of a NATO ASI held in Antalya, Turkey, Nato Science Series* 1997, s.406.

96. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now?. *J Lab Clin Med* 1992; 119(6):598-620.
97. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000;109(1):33-34.
98. Davies KJA. Intracellular proteolytic systems may function secondary antioxidant defences: an hypothesis. *J Free Radic Biol Med* 1986;2:155-173.
99. Diaz-Castro J, Alferez MJ, Lopez-Aliaga I, et al. Influence of nutritional iron deficiency anemia on DNA stability and lipid peroxidation in rats. *Nutrition* 2008;24(11-12):1167-73.
100. Erel Ö. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-85.
101. Harma M, Koçyiğit A, Erel Ö. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res* 2005;583:49-54.
102. Ruggiero A, De Rosa G, Rizzo D, Leo A, Maurizi P, De Nisco A, Vendittelli F, Zuppi C, Mordente A, Riccardi R. Myocardial performance index and biochemical markers for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Clin Oncol* 2013;18(5):927-933.
103. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(6), H2181-H2190.
104. Sawyer DB. Oxidative stress in heart failure: what are we missing?. *Am J Med Sci* 2011;342(2):120.
105. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clinical Biochem* 2015;48(4): 223-235.
106. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, Sallan SE. 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.
107. Zidan A, Sherief LM, El-sheikh A, Saleh SH, Shahbah DA, Kamal NM. NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after

Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors. *Dis Markers* 2015.

108. Özdoğan K, Taşkın E, Dursun N. Protective effect of carnosine on adriamycin-induced oxidative heart damage in rats. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11(1):3-10.
109. Richard C, Ghibu S, Delemasure-Chalumeau S, Guillaud JC, Des Rosiers C, Zeller M, Vergely C. Oxidative stress and myocardial gene alterations associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats persist for 2 months after treatment cessation. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(3):807-14.
110. Dişli OM, Sarıhan E, Çolak MC, Vardı N, Polat A, Yağmur J, Parlakpınar H. Effects of molsidomine against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Eur Surg Res* 2013;1(1-2):79-90.
111. Yu X, Cui L, Zhang Z, Zhao Q, Li S. α -Linolenic acid attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats through suppression of oxidative stress and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin* 2013;45(10):817-826.
112. Zhou ZY, Wan LL, Yang QJ, Han YL, Li Y, Yu Q, Li X. Evaluation of the pharmacokinetics and cardiotoxicity of doxorubicin in rat receiving nilotinib. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;272(1):238-244.
113. Ercan S, Çakmak A, Kösecik M, Erel Ö. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9(6):486-90
114. Akça H, Polat A, Koca C. Determination of Total Oxidative Stress and Total Antioxidant Capacity before and after the Treatment of Iron-Deficiency Anemia. *J Clin Lab Anal* 2013;27(3):227-230.
115. Doğan M, Peker E, Kirimi E, Sal E, Akbayram S, Erel Ö, Ocak AR, Tuncer O. Evaluation of oxidant and antioxidant status in infants with hyperbilirubinemia and kernicterus. *Hum Exp Toxicol* 2011.
116. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, Nakagawa N, Seino Y. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003;57(4):191-198.

117. Yildirim A, Tunaoglu FS, Kambur K, Pinarli FG. The utility of NT-proBNP and various echocardiographic methods in the determination of doxorubicin induced subclinical late cardiotoxicity. *Kardiol Pol* 2012;71(1):40-46.
118. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AA, Esh AM. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology* 2012,17(3):151-156.
119. Pongprot Y, Sittiwangkul R, Charoenkwan P, Silvilairat S. Use of cardiac markers for monitoring of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012,34(8):589-595.
120. Mavinkurve-Groothuis A, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, Feuth T, Bökkerink JP, Kapusta L. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):631-636.
121. Pourier MS, Kapusta L, van Gennip A, Bökkerink JP, Loonen J, Bellersen L, Mavinkurve-Groothuis AM. Values of high sensitive troponin T in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Clin Chim Acta* 2015;441:29-32.
122. Khositseth A, Jirasakpisarn S, Pakakasama S, Choubtuym L, Wattanasirichaigoon D. Carnitine levels and cardiac functions in children with solid malignancies receiving doxorubicin therapy. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;2(1):38.
123. Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(2):165-170.
124. Alshabanah OA, Hafez MM, Al-Harbi MM, Hassan ZK, Al Rejaie SS, Asiri YA, Sayed-Ahmed MM. Doxorubicin toxicity can be ameliorated during antioxidant L-carnitine supplementation. *Oxid Med Cell Longev* 2010;(6):428-433.
125. Zeidan Q, Strauss M, Porras N, Anselmi G. Differential long-term subcellular responses in heart and liver to adriamycin stress. Exogenous L-carnitine cardiac and hepatic protection. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2002;34(3):315-321.

126. Amigoni M, GiannatTAkio C, Frascini D, Galbiati M, Capra AC, Madotto F, Mancina G. Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(7):1343-1347.
127. Yağcı-Küpelı B, Varan A, Yorgun H, Kaya B, Büyükpamukçu M. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8(4):368-374.
128. Leger K, Slone T, Lemler M, Leonard D, Cochran C, Bowman WP, Winick, N. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):123-127.
129. Bayram C, Çetin I, Tavil B, Yaralı N, Ekici F, Işık P, Tunç B. Evaluation of Cardiotoxicity by Tissue Doppler Imaging in Childhood Leukemia Survivors Treated with Low-Dose Anthracycline. *Pediatr Cardiol* 2015;36(4):862-866.
130. Ryerson AB, Border WL, Wasilewski-Masker K, Goodman M, Meacham L, Austin H, Mertens AC. Assessing anthracycline-treated childhood cancer survivors with advanced stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):502-508.
131. Ayhan SS, Özdemir K, Kayrak M, Bacaksız A, Vatankulu MA, Erel Ö, Gök H. The evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: comparison of Doppler and tissue Doppler-derived myocardial performance index. *Cardiol J* 2012;19(4):363-368.