

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN  
KULLANIMINA BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

PEDIATRİ UZMANLIK TEZİ  
DR. BURCU BİRAL COŞKUN

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ZÜHRE KAYA

ANKARA 2017

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN  
KULLANIMINA BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

PEDIATRİ UZMANLIK TEZİ  
DR. BURCU BİRAL COŞKUN

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ZÜHRE KAYA

ANKARA 2017

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bŸyŸk katkıları bulunan, bilgi ve tecrŸbelerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında bŸyŸk emeği geçen sayın hocalarım Prof. Dr. TŸrkiz GŸrsel ve Prof. Dr. ZŸhre Kaya'ya, Gazi Ÿniversitesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında gŸrev yapan, eğitimimize katkıda bulunan, baŐasistanlıđım sŸresince desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Aysun Bideci'ye ve tŸm hocalarıma teŐekkŸr ederim. Eğitimim boyunca her tŸrlŸ sıkıntımı paylaŐıp çalışma ortamımızı keyifli hale getiren arkadaŐlarıma, bu sŸrete her zaman sabırla bana destek olan eŐim ağrı'ya ve aileme teŐekkŸr ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
1. GİRİŞ .....	4
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ .....	6
2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE KULLANILAN KARDİYOTOKSİK İLAÇLAR VE TOKSİK ETKİLERİ .....	21
3. MATERYAL VE METOD .....	30
3.1 Çalışma Grupları: .....	30
3.2. İlaç dozları: .....	30
3.3. Tedavi aylarına göre tedavi grupları: .....	31
3.4. Yöntemler: .....	32
4. BULGULAR.....	36
4.1. Tedavi öncesi ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması: .....	36
4.2. Tedavi sonrası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması: .....	36
4.3. Risk faktörlerine göre ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması: .....	38
5. TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇLAR.....	60
7. ÖZET .....	63
8. KAYNAKLAR .....	65

## KISALTMALAR

A	: Geç dolum
Avel	: Geç dolum hızı
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
BFM	: Berlin Frankfurt Münster grubu
CD	: Cluster of differentiation
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Erken dolum
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
Evel	: Erken dolum hızı
FAB	: French American British
FK	: Kısalma fraksiyonu
GSTP	: Glutasyon-S transferaz P
İVSS	: İnterventriküler septum sistol sonu apı
İVSD	: İnterventriküler septum diyastol sonu apı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVEDD	: Sol ventrikül diyastol sonu apı
LVESD	: Sol ventrikül sistol sonu apı
LVPWD	: Sol ventrikül arka duvar diyastolik apı
LVPWS	: Sol ventrikül arka duvar sistolik apı
MRC	: Medical Research Council
SSS	: Santral sinir sistemi
VP-16	: Etoposid
VM-26	: Teniposid
WBC	: White blood cell count (Beyaz küre sayımı)

## 1. GİRİŞ

Çocukluk çağı lösemilerinde hastalıksız sağ kalım oranları güncel kemoterapi protokolleri, etkin destek tedavileri ve kök hücre nakli gibi ileri tedavi yöntemleri ile son yıllarda artış göstermiştir (1). Bu başarıda başta yüksek doz metotreksat, antrasiklin grubu ilaçlar, siklofosfamid ve sitozin arabinozid gibi kemoterapötik ilaçlar içeren güncel protokollerin yanında yeni antimikrobiyal ajanlarla enfeksiyon ölümlerinin azaltılması, kan ve kan ürünleri, hematopoetik büyüme faktörleri ve total parenteral beslenme ile destek tedavileri ve yoğun bakım olanaklarının artmasının önemli katkısı olmuştur. Bu şekilde uzun süre hastalıksız yaşam olanağına kavuşan kanserden kurtulmuş çocuklar ve yetişkinlerin en önemli sağlık sorunu, tedavinin geç komplikasyonlarıdır. Tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi veya en aza indirilebilmesi bunların sebeplerinin ve oluş mekanizmalarının aydınlatılması ile mümkün olabilecektir (2).

Yeni teşhis edilen akut lösemili çocuklar tanı sırasında risk sınıflandırması yapılarak lösemi tipine uygun protokoller ile tedavi edilirler. Lösemi protokolleri tedaviyi standartlaştırmak, hastaların hayatta kalma oranlarını iyileştirmek ve tedaviye bağlı komplikasyonları azaltmak için belirli aralıklarla sürekli güncellenmektedir (3). Tedavi başlangıcında tüm lösemili hastalar hastalığın tekrarlama riskine göre standart, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar (4). Tekrarlama riski yüksek hastalarda, doz artırımı ile sağ kalım oranlarında önemli artış kaydedilmiştir. Düşük riskli hastalarda ise doz azaltılması veya bazı ilaçların protokolden çıkarılması olanakları araştırılmaktadır. Bunun için güncel tedavi protokollerinin toksik etkilerinin iyi bilinmesine gereksinim vardır (2).

Çocukluk çağı lösemilerinde sağ kalım şansı arttıkça geç dönem komplikasyonlar daha da önem kazanmıştır. Bu yan etkiler içinde en sık görülenler arasında endokrin, kardiyak, nörolojik, kas-iskelet sistemi ve pulmoner komplikasyonların yanı sıra tedaviyle ilgili sekonder neoplaziler sayılabilir. ALL ve AML tedavi protokollerinin her ikisinde de yer alan antrasiklin grubu ilaçlar özellikle kardiyotoksisite açısından en önemli ajanlardır. Antrasikline bağlı miyosit ölümü, mevcut miyositlerin hipertrofisine, kalp duvarı kalınlığının azalmasına, iskemi ve interstisyel fibrozise neden olur. Bu etkilenmeye bağlı olarak ileri yaşlarda gebelik veya diğer kardiyak stres oluşturan durumlarda, antrasikline maruz kalmış ve zaman içinde büyümüş kalpte kardiyak disfonksiyon hayatı tehdit eden klinik durumlara yol açabilir. Lösemili olgularda yapılan araştırmalarda kardiyomiyopati insidansı, 400 mg/m<sup>2</sup>den az kümülatif doz antrasiklin alanların % 10'unda, 400-599 mg/m<sup>2</sup> alanların %20'sinde, 600-799mg/m<sup>2</sup> alanların %50'sinde, 800 mg/m<sup>2</sup>den daha yüksek kümülatif doz antrasiklin alanların hemen hemen tamamında görülebilmektedir. Yüksek dozda antrasiklin alan hastaların kardiyotoksisite değerlendirmesi ile ilgili çalışmalar mevcutken yeni veriler 100 mg/m<sup>2</sup> doz alan hastalarda bile kalpte fonksiyon bozukluğunun gelişebileceğine işaret etmektedir (5).

Biz kliniğimizde ALL ve AML tanısı alan ve tedavi protokollerine göre antrasiklin almış olan olguların farklı zamanlarda yapılmış ekokardiyografik incelemeleri ile uzun süreli izlemlerinde kardiyotoksisitelerinin değerlendirilmesini amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ**

**2.1.1. Tanım:** Lösemi ilikteki kök hücre ve progenitör hücrelerin malign transformasyonu sonucunda sınırsız çoğalma kapasitesine sahip anormal hücre klonunun ortaya çıkması ile oluşmaktadır. Bu hücrelerin sayısının %25'i geçmesi lösemi tanısı koydurur (6).

**2.1.2 Sıklık:** Akut lösemiler çocukluk çağında en sık görülen kanser tipi olup çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Lösemi tipleri içinde en sık görülen ALL olup AML'den yaklaşık 5 kat daha sık görülmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 1-5 yaş arasındaki çocuklarda görülmekte olup son 30 yılda %20'lik bir kümülatif artış dikkati çekmektedir. AML en sık ilk 2 yaşta görülürken daha sonra bu sıklıkta azalma başlar ve yaklaşık 9 yaş civarında en az görüldüğü yaş dönemine ulaşır; daha sonra adölesan dönemde tekrar yavaş bir artış gösterir (8).

**2.1.3. Etyoloji:** Lösemilerin çoğu bilinen bir risk faktörü olmadan ortaya çıkarken, bazıları da kalıtılmış veya de novo germline mutasyon zemininde gelişir. Lösemi gelişiminde rolü olduğu tahmin edilen genetik ve çevresel faktörler özetlenmiştir. (9).

#### **2.1.3.1. Genetik Faktörler**

**2.1.3.1.1. Lösemik hücrelerde edinsel genetik değişiklikler (somatik mutasyon) :** Akut lösemilerin %80'inde lösemik klona özgü edinsel kromozom değişikliği saptanır; normal klonda bu genetik bozukluğa rastlanmaz. Lösemi oluşumunda bu kromozomal değişikliklerin rolü olduğu ve hastalığın prognozunu etkilediği bilinmektedir. Lösemili çocuklarda saptanan kromozom değişiklikleri iki grupta incelenecektir (Tablo 1).



**2.1.3.1.1.1. Sayısal değişiklikler:** Kromozomlardaki sayısal değişikliklerin çoğunun prognostik ve terapötik önemlerinin olduğu gösterilmiştir. Hücre başına 50 kromozomun üstünde olan yüksek hiperdiploidi varlığı pediatrik ALL’li olguların %25’inde saptanmaktadır. Bu hastaların çoğu standart risk grubuna giren hastalar olup 5 yıllık sağ kalım oranları %90-95 olarak bildirilmektedir (10). Buna karşılık 44 kromozomun altında olan hipodiploidi olguların %1-2’sinde bulunabilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (11).

**2.1.3.1.1.2. Yapısal değişiklikler:** Bunlar kromozomlarda görülen translokasyonlar, delesyonlar, inversiyonlar, gen amplifikasyonları ve nokta mutasyonlarıdır. Bu yapısal değişiklikler içinde en sık görülen translokasyonlardır. Translokasyonlar çoğunlukla transkripsiyon faktör genlerini etkiler. Transkripsiyon faktörleri DNA’ya bağlanan proteinlerdir; normal büyüme ve farklılaşma zincirinde yer alan proteinlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Kromozom translokasyonu sonucu oluşan yeni füzyon gen, hasarlı hücreye onkojenik özellik kazandırarak veya kromozomal delesyon sonucu tümör baskılayıcı genin etkisinin kaybolmasını sağlayarak lösemik hücre gelişimini kolaylaştırır (2).

**Tablo 1: Lösemi tiplerindeki genetik mutasyonlar ve onkogenler**

Lösemi tipi	Genetik mutasyon	Onkogen
Pre B-ALL	t(1;19)	PBX-E2A
ALL-AML	t(4;11)(11q23)	MLL
ALL-AML	t(9;22)	ABL/BCR
Olgun B-ALL	t(8;14)	MYC
T-ALL	t(8;14)	MYC

**2.1.3.1.2. Lösemik hücrelerde kalıtsal genetik değişiklikler:** Bazı kalıtsal kromozom anormalliklerinin seyrinde lösemi sıklığının arttığı bilinmektedir. Örneğin; Down sendromunda (trizomi 21) lösemi riski 20-600 kat artar. Bloom sendromu, kemik iliği yetmezlik sendromlarından Fankoni aplastik anemisi, Kostmann sendromu, ataksi-telenjiyektazi ve nörofibromatoziste de lösemi gelişmektedir.

**2.1.3.2. Çevresel Faktörler:** İnsanların maruz kaldığı fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Bu etkenler esas olarak enfeksiyonlar (özellikle viral), radyasyon (iyonize ve noniyonize), hava kirliliği, pestisitler, ilaçlar ve yiyeceklerdir.

**2.1.3.2.1. Toksik ilaç ve kimyasallar:** Genotoksik ilaç ve kimyasalların detoksifikasyonu, bireyler arasındaki DNA polimorfizmi nedeni ile farklılık gösterir. Bu farklılık bireylerin genotoksik ajanlardan farklı derecede etkilenmesine neden olur.

- Benzen (organik çözücüler)
- Kanser kemoterapötikleri: Alkilleyici ajanlar (monozomi-5, monozomi-7)
- Topoizomeraz II inhibitörleri (VP-16, VM-26): Topoizomeraz II enzimi DNA çift sarmalındaki kırılma ve tekrar bağlanmaları katalize eder. Bu enzim inhibe

olduğunda DNA çift sarmalında kırıklar artar, bu kırıklar yeni rekombinasyonlar için zemin oluşturur.

- Antrasiklinler
- Alkol, sigara: İnfant lösemiyle ilişkili
- Pestisidler (böcek ilaçları)

#### **2.1.3.2.1. Radyasyon:**

- İyonize radyasyon: Atom bombası, nükleer santraller, tanısal radyografiler, radon gazı
- Noniyonize radyasyon: Elektrikli cihazlar, baz istasyonları, güç kaynakları ve yüksek enerji nakil hatlarından yayılan elektromanyetik alanların lösemi etolojisindeki rolü kanıtlanmamıştır.

**2.1.4. Patogenez:** Lösemi hücre çoğalmasını ve olgunlaşmasını kontrol eden genetik mekanizmada ortaya çıkan mutasyonlar sonucu oluşan genetik değişiklikler nedeniyle hücre çoğalmaya devam ettiği halde olgunlaşamaz ve lösemik hücreler oluşur (12).

1-Lösemik blastlar bölünerek devamlı çoğaldığından sayıları kemik iliğinde sürekli artarak kemik iliğini kaplar ve normal hematopoetik hücrelerin gelişmesine engel olur. Kemik iliğindeki blast oranı, toplam hücrelerin yaklaşık %60'ını aşınca lösemnin klinik belirtileri gözükür. Bu sırada vücuttaki toplam blast sayısı  $10^{12}/\text{kg}$ 'dır. Sonuçta hastalarda kemik iliği yetmezliği bulguları anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, trombositopeniye bağlı kanamalar ve nütropeniye ikincil enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir.

2-Lösemik blast periferik kana çıkıp, doku ve organları infiltre edebilir. Hastalığın bulguları sıklık sırası ile hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali olup, santral

sinir sistemi (SSS), kemik, akciğer, karaciğer, intestinal ve ürogenital sistemde de tutulum saptanabilmektedir.

**2.1.5. Sınıflandırma:** Lösemilerin ayırıcı tanısı morfolojik, immunfenotipik ve genetik yöntemlerle yapılır. Çocukluk çağı ALL'si French-American-British (FAB) kriterlerine göre L1, L2, L3 olarak sınıflandırılmıştır (8, 12, 13). Myeloblastik lösemi ise FAB kriterlerine göre

M0: Minimal differansiye AML

M1: Az differansiye AML

M2: Maturasyonun olduğu AML

M3: Promyelositik lösemi

M4: Myelomonositik lösemi

M4Eo: Eozinofilik varyantı

M5: Monositik lösemi

M6: Eritrolösemi

M7: Megakaryositik lösemi olarak sınıflandırılır (14).

İmmunolojik sınıflama ise lösemik blastın cinsini ve gelişim aşamasını gösteren ve membranında bulunan protein yapısındaki antijenik yapılara (CD ve/veya sitoplazmasındaki enzimlere) göre yapılmaktadır.

B hücreli ALL: CD79a, CD19, CD22, cIgM, sIG

T hücreli ALL: CD3, CD7, CD2, CD5, CD1a

AML: CD13, CD33, c-Kit

**2.1.6. Klinik ve laboratuvar bulgular:** Çocukluk çağı lösemilerinde klinik bulgular kemik iliğinin ya da organların blastlar tarafından tutulması ile ortaya çıkar. Kemik iliği tutulumuna bağlı yakınmalar anemi, nötropeni, trombositopeni ve aplastik anemi klinik bulgularıdır. Anemi ile ilişkili yakınmalar solukluk, yorgunluk, taşikardi, nefes darlığı ve nadiren kalp yetmezliğidir. Nötropeni ile ilişkili bulgular ateş, ağız içi mukozasında ülserasyon ve enfeksiyonlardır. Trombositopeniyi ilgilendiren bulgular peteşi, pupura, mukozal kanamalar ve bazen iç organ kanamalarıdır. Hastaların % 1-2'si başlangıçta pansitopeni ile başvurur ve yanlışlıkla aplastik anemi veya kemik iliği yetmezliği tanısı alıp sonuçta akut lösemi olarak teşhis edilebilirler. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali ise lenfoid dokuların infiltrasyonuna ait bulgulardır.

Santral sinir sistemi tutulumu ALL'li olguların %5'inden azında görülür. Baş ağrısı, sabah kusması, papil ödemi, bilateral 6. kranial sinir felci gibi klinik belirtiler intrakraniyal basınç artışına; hemiparezi, kranial sinir felci, konvülsiyon, serebellar tutulum, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi gibi fokal nörolojik bulgular ise parankimal tutulumuna işaret etmektedir. Hipotalamik sendrom (aşırı kilo alma, hirsütizm, polifaji), diabetes insipitus, omurilik kloraması, sırt ağrısı, bacak ağrısı, uyuşma, zayıflık, Brown-Sequard sendromu, mesane ve anal sfinkter tutulumu gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemi kanamaları AML'de, ALL'den daha sık görülür. Bu durumun nedeni serebral damarlarda blastların lökostat, trombüs, enfarktüs ve kanamaya sebep olmasıdır. Ayrıca trombositopeni ve koagülopati de kanamaya katkıda bulunabilir.

Genitoüriner sistem değerlendirmesinde tanı anında erkek hastaların %2'sinden azında testis tutulumu görülür. Relaps ALL hastalarının %10'undan daha az bir kısmı izole testis relapsı ile başvurur. Renal, gastrointestinal sistem, kemik ve eklem, cilt, kalp ve akciğer tutulumu da lösemi ile takip edilen hastalarda saptanabilir (5).

#### **2.1.6.1. Laboratuvar bulguları:**

- ALL'de çoğunlukla normokrom normositer anemi olur.
- Lökosit sayısı normal (4000-10.000 / mm<sup>3</sup>), azalmış (<4000 / mm<sup>3</sup>) ve artmış (>10.000 / mm<sup>3</sup>) olabilir ancak mutlak nötrofil sayısı hemen daima azalmıştır.
- Trombosit sayısı da çoğunlukla azalmıştır.
- Periferik kan yaymasında blast görülebilir veya görülmeyebilir.
- Normal kemik iliğinde %5'e kadar normal hematopoetik blast hematogon şeklinde görülebilir. Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi ile kesin tanı konur.
- Lösemi tanısı için kemik iliğinde blast oranı >%25 olmalıdır.
- AML'de ise tanıdaki medyan WBC sayısı 20.000 / mm<sup>3</sup>tür.
- Hastaların yaklaşık %20'inde WBC 100.000 / mm<sup>3</sup> üzerinde bulunur.
- Auer çubukları, iğne şeklindeki intrasitoplazmik azurofilik inklüzyon cisimleri çoğunlukla AML'de, özellikle M2 veya M3 AML'de görülür.
- Anemi: Hemoglobin, hastaların % 50'inde 9 g/dl'dir.
- Trombositopeni: Trombosit, hastaların %75'inde 100.000/mm<sup>3</sup>dir.
- AML' nin DSÖ sınıflandırmasına göre, AML tanısı için kemik iliği aspirasyonunda >%20 blast oranı tanı için gereklidir. Ancak t (8; 21) (q22; q22), inv (16) (p13; q22) veya t (16; 16) (p13;q22) ve t (15;17) (q22;q12) sitogenetik anormallikleri tespit edildiğinde blast yüzdesinden bağımsız olarak AML olarak

kabul edilir.

### **2.1.7. Risk Grupları:**

**2.1.7.1. ALL Risk Grupları:** ALL BFM 95 protokolüne göre risk grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (4).

#### **2.1.7.1.1. Standart Risk**

- 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $<1000/\mu\text{L}$
- Lökositler  $<20.000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon mevcut
- t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
- T immunolojisi dışı

6 kriterin tümüne birden uymalı

#### **2.1.7.1.2. Orta Risk**

- 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $<1000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon mevcut
- t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu)

Hastalar 4 kriterin tümüne birden uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az 1'i mevcut olmalı:

- Lökosit sayısı  $\geq 20000/\mu\text{L}$
- Yaş < 1
- Yaş  $\geq 6$

#### **2.1.7.1.3. Yüksek Risk**

- 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $\geq 1000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon elde edilememiş
- t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut
- t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut

Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir.

**2.1.7.2. AML Risk Grupları:** AML MRC-12 protokolüne göre risk grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

#### **2.1.7.2.1. Düşük Risk:**

- İyi karyotipik anormallikler (t(8;21) , t(15;17) , inv (16)) tespit edilen tüm hastalar (İlk kür sonrası kemik iliği yanıtına bakmaksızın)

#### **2.1.7.2.2. Standart Risk**



- Düşük veya yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm hastalar

(yani iyi karyotipik anormallikleri taşımayan ve ilk kür sonrası tedaviye direnç göstermeyen)

### 2.1.7.2.3. Yüksek Risk

- İlk kür sonrası tedaviye direnç gösteren tüm hastalar (iyi karyotipik anormallik taşımayan hastalar)

**2.1.8. Tedavi:** ALL BFM protokolündeki ilaç doz ve günleri Tablo 2-5 de gösterilmiştir.

**Tablo 2: ALL BFM 95 protokol I tedavi şeması**

Kemoterapötikler	Doz	Günler
Prednizolon	60 mg/m <sup>2</sup> /gün p.o.	1. günden 29. güne dek
Vinkristin	1.5 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
Daunorubisin	30 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
L-Asparaginaz	5000 Ü/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. günler
Siklofosfamid	1000 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	36 ve 64. gün
Sitozin arabinozid	75 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	38-41, 45-48, 52-55, 59-62. günler arası
6-Merkaptopürin	60 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	36. günden 64. güne kadar

**Tablo 3: ALL BFM 95 protokol M tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
6-Merkaptopürin	25 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	1. günden 56. güne kadar
Metotreksat	5 g/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	8, 22, 36, 50. günler
Leukovorin rescue*	15 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	9, 23, 37, 51. günler

\*Leucovorin rescue: Metotreksat tedavisinin 42. saatinde başlanır. Metotreksat seviyesine göre 6 saat aralıklarla tekrarlanır.

**Tablo 4: ALL BFM 95 protokol II tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
Deksametazon	10 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	1. günden 21. güne kadar
Vinkristin	1.5 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
Doksorubisin	30 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	8, 15, 22, 29. günler
L-Asparaginaz	10000 Ü/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	8, 11, 15, 18. günler
Siklofosfamid	1000 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	36. gün
Sitozin arabinozid	75 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	38-41, 45-48. günler arası
6-Thioguanin	60 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	36. günden 49. güne kadar

**Tablo 5: ALL BFM 95 idame tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
6-Merkaptopürin	50 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	1-70. günler arası devamlı
Metotreksat	20 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	1-70. günler arası haftada bir
Vinkristin	1,5 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	57 ve 63. gün
Deksametazon	6 mg/ m <sup>2</sup> /gün p.o.	57-63. günler arası devamlı

AML MRC-12 protokolündeki ilaç doz ve günleri Tablo 6-10 arasında gösterilmiştir.

**Tablo 6: AML MRC 12 ADE 10+3+5 tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
Sitozin arabinosid	100 mg/ m <sup>2</sup> /doz i.v.	1-10. günler arası, günde 2 doz
Daunorubisin	50 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	1, 3, 5.gün
Etoposid	100 mg/ m <sup>2</sup> /gün	1-5. günler arası

**Tablo 7: AML MRC 12 ADE 8+3+5 tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
Sitozin arabinosid	100 mg/ m <sup>2</sup> /doz i.v.	1-8. günler arası, günde 2 doz
Daunorubisin	50 mg/ m <sup>2</sup> /gün i.v.	1, 3, 5.gün
Etoposid	100 mg/ m <sup>2</sup> /gün	1-5. günler arası

**Tablo 8: AML MRC 12 MACE tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
Amsakrin	100 mg/ m <sup>2</sup> /doz	1-5. günler arası
Sitozin arabinozid	200 mg/ m <sup>2</sup> /doz	1-5. günler arası
Etoposid	100 mg/ m <sup>2</sup> /doz	1-5. günler

**Tablo 9: AML MRC 12 MiDAC tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
Sitozin arabinozid	3 gr/ m <sup>2</sup> /doz	1, 2 ve 3.günler, günde iki doz
Mitoksantron	10 mg/ m <sup>2</sup> /gün	1-5. günler arası

**Tablo 10: AML MRC 12 CLASP tedavi şeması**

<b>Kemoterapötikler</b>	<b>Doz</b>	<b>Günler</b>
Sitozin arabinozid	3 gr/ m <sup>2</sup> /doz	1, 2, 8 ve 9. günler, günde iki doz
L-asparaginaz	6000 Ü/ m <sup>2</sup> /doz	2 ve 9. günler

**2.1.9. Prognoz:** Çocukluk çağı akut lösemisinin tedavisinde son 20 yılda belirgin bir ilerleme izlenmiş ve bunun sonucunda özellikle ALL'de 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ları aşmıştır. Yine son yıllarda AML'de uzun dönem sağ kalım; kemoterapilerdeki yenilikler, hematopoetik kök hücre naklinin başarılarının artması ve destek tedavilerin iyileşmesi sonucu %70'lere kadar yükselmiştir (1).

## **2.1.10. Komplikasyonlar:**

### **2.1.10.1. SSS toksisitesi ile ilgili geç etkiler:**

**2.1.10.1.1. Büyüme geriliği:** Tedavide uzun süreli steroid kullanımı gibi yoğun kemoterapiler, kemiklere uygulanan radyoterapiler (örneğin kranial radyasyon dozu 30 Gy'yi aştığı zaman büyüme geriliği) ve kötü beslenme büyüme olumsuz etkiler.

**2.1.10.1.2. Obezite:** Kür elde edilen akut lösemili hastalarda obezite sık görülen bir komplikasyondur ve uzun süreli izlemde bu oranın %35-57 arasında olduğu bildirilmiştir. Artmış kilo alımı tedavi kesilmesinden sonra 1 yıl içinde belirgin iken obezitede kranial radyoterapi ve steroid kullanımının etkisi büyüktür.

**2.1.10.1.3. Üreme fonksiyonları:** Testislerde lösemik relapsı olan ve testislere 24 Gy'den fazla radyoterapi verilen hastalarda germ hücre sayısının azaldığı ve leydig hücre fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır. Ayrıca siklofosfamid ve antimetabolitlerin testislerde fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Akut lösemili kız hastalarda ise tedavi sonrası ovaryal fonksiyonlar normal olsa da erken puberte görülebilir. Uterin kasların elastikiyeti ve vasküler yapısı da zarar görmektedir (5).

### **2.1.10.2. SSS dışı organ toksisitesine bağlı görülen geç yan etkiler:**

**2.1.10.2.1. Karaciğer:** Özellikle metotreksat ve 6-merkaptopürin gibi antimetabolitlere bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülmekte ve tedavi kesilmesiyle normale dönmektedir. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanılmasıyla karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatoma arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (15).

**2.1.10.2.2. İskelet:** Kranial radyoterapi, yüksek doz steroid, metotreksat ve siklofosfamid tedavileri kemik demineralizasyonuna yol açmaktadır. Özellikle osteopeni ve avasküler nekroz izlenir.

**2.1.10.2.3. Böbrek:** İfosfamid, karboplatin ve sisplatin akut tübüler disfonksiyon da dahil olmak üzere böbrek komplikasyonlarına neden olabilir ancak karboplatin sisplatinden daha az nefrotoksiktir. Akut tübüler işlev bozukluğu, artmış potasyum, fosfor ve magnezyum şeklinde kendini gösterebilir. İfosfamid ayrıca hipofosfatemik rikekse neden olabilir.

İfosfamid nefrotoksitesisi için risk faktörleri şunlardır:

- Özellikle 4 yaşın altında tedavi gören hastalar,
- Hidronefroz,
- Sisplatinin önceden verilmesi,
- İfosfamidin 60 gr / m<sup>2</sup>den daha yüksek kümülatif dozu
- Renal radyasyon  $\geq 15$  Gy verilmesi.

Mesanenin hemorajik sistiti ve fibrozisi, siklofosfamid ve ifosfamid ile tedavi sonrası, özellikle mesane radyoterapisi alan hastalar dahil edildiğinde ortaya çıkabilir

(5).

## 2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE KULLANILAN

### KARDİYOTOKSİK İLAÇLAR VE TOKSİK ETKİLERİ

**2.2.1. Etki mekanizması:** İlaçlara ikincil gelişen kardiyotoksisiteye birden fazla mekanizma neden olabilmektedir.

1. Tek bir ajan, farklı mekanizmalar yoluyla miyokard hasarına neden olabilir.

2. Bazı durumlarda ölçülebilir hasar oluşmadan eşikler belirlenmelidir.

3. Katkının gerçek kaynağı hakkında karışıklığa neden olabilecek additif ve sinerjik toksik etkiler mevcuttur (16).

4. Arteriyel hipertansiyon, sigara içme, ışınlama gibi akkiz risk faktörleri veya genetik yatkınlık gibi faktörler uzun vadeli toksik yükü artırabilecek gecikmiş kardiyak toksik etkilere neden olabilir (17, 18).

Bu mekanizmaların yanı sıra kardiyak doku farklı derecelerdeki hasara çok duyarlıdır. Klinik pratikte bu hasarın erken tanınması ve terapötik yaklaşımı kardiyovasküler korunma için önemlidir. Örneğin, düşük yenilenme kapasitesine sahip postmitotik bir doku olan miyokard, antrasiklinlerin etkisiyle zedelenir ve bu ilaçlar zaman içinde miyokard dokusunda nekroz ve apoptoza neden olur. Bu zedelenmenin erken tanınması, miyokard hasarının önlenmesini sağlar (19).

Antrasiklin kardiyotoksisitesi 1970'lerden beri bilinmektedir (20) ancak 1990'ların sonlarında insan endotelyal büyüme faktörü reseptör B2 (ErbB2)'ye yönelik bir antikor olan trastuzumabın uygulanması kardiyotoksisite insidansını arttırmış gibi görünmektedir. Trastuzumab kardiyotoksisitesinin esas olarak antrasiklinlerin daha

erken veya eş zamanlı uygulanması ile tetiklendiğinin, sinerjik kardiyotoksisite kavramını getirdiğinin anlaşılması için 10 yıldan fazla zaman geçmiştir (18).

Bu sınıflandırma spesifik patofizyolojik özelliklere veya klinik bulgulara dayanmaktadır. Genel olarak üç tip kardiyotoksik mekanizma vardır.

1-Tip I kardiyotoksisite

2-Tip II kardiyotoksisite

3-Tirozin kinaz inhibitörleri ve VEGF inhibitörlerince oluşan kardiyotoksisite

#### **2.2.1.1. Tip 1 Kardiyotoksisite:**

Tip I kardiyotoksisite, kümülatif doza bağlı olarak miyokardiyal apoptozise ve nekroza neden olan ilaçlarla ilgilidir. Bu ilaçlar içinde en önemlisi ve en çok araştırma yapılanı antrasiklin grubu ilaçlardır.

##### **2.2.1.1.1. Patofizyolojik mekanizma:**

**2.2.1.1.1.1. Temel mekanizma:** Antrasiklin kompleksindeki Fe iyonu miyokardiyal hücre membranlarında oksidatif stres oluşturan serbest oksijen radikalleri üretir. Bu miyokardiyal hücre zarının iç kısmında geçirgenliği artırır ve dolayısıyla apoptoz için daha savunmasız hale getirir (21).

**2.2.1.1.1.2. Yardımcı mekanizmalar:** 8-OH-guanozin ürünlerinin mitokondrial DNA'da birikimi mitokondriyal disfonksiyona neden olur (18).

Doksorubisinol, doksorubisinin aktif bir metaboliti olup kardiyomiyositlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak, demir aracılı kardiyotoksik etkileri artırır (22).



**2.2.1.1.2. Kümülatif doz ilişkisi:** Kümülatif antrasiklin dozu ve konjestif kalp yetmezliği insidansı arasındaki ilişki, 1970'lerin sonlarında Von Hoff ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (18, 23). Swain ve arkadaşları 25 yıl sonra bu durumu doğrulamış ve eşik değer olarak 550 mg/m<sup>2</sup> doksorubisin kümülatif dozunda %5' i aşan oranda konjestif kalp yetmezliği görüldüğünü saptamıştır (24).

Doz ayarı konusunda yapılan çalışmalar, onkoterapötik ve kardiyotoksik etki arasında iyi bir denge olduğunu, malign hücre hasarının veya hücre gelişimini durduran etkinin, miyokard hasarından çok daha düşük dozlarda ortaya çıkması gerektiğini açıkça ortaya koymuştur.

Kardiyak biyopsilerle korelasyon, yapısal miyokard değişikliklerinin fonksiyonel değişiklikleri önlediğini doğrulamıştır.

### **2.2.1.1.3. Tip I kardiyotoksik ajanlar tarafından indüklenen karakteristik yapısal anormallikler**

Antrasikline bağlı ultrastrüktürel miyokardiyal değişiklikler tipiktir ve bu değişiklikler antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda ilk kardiyotoksisite araştırmalarının bildirilmesinden kısa süre sonra Billingham ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (25). Bu değişikliklerin şiddetinde gözlenen çeşitlilik, yazarları 0 ile 3 arasında bir derecelendirme ölçeği geliştirmesi fikrinde birleştirmiştir. Bu yapısal değişiklikler global sol ventrikül sistolik fonksiyon değişikliklerine göre çok daha düşük kümülatif dozlarda ortaya çıksa bile bu tanımlama için gerekli kalp biyopsisi çok invaziv bir işlemdir. Bu nedenle invaziv olmayan kardiyak görüntülemenin gelişimi, özellikle global olarak sol ventrikül fonksiyonlarının doğru bir şekilde izlenme olasılığı nedeniyle günlük klinik uygulamada kalp biyopsisi tanısız önemini kaybetmiştir.

#### **2.2.1.1.4. Tip I kardiyotoksisiteye neden olan ajanların klinik spektrumu**

Antrasikline bağlı tip I kardiyotoksisite tedavinin erken veya geç döneminde ortaya çıkabilir. Erken dönemde geçici EKG değişiklikleri ve troponin yükselmesi ile karakterizedir; ancak sistolik sol ventrikül fonksiyonlarında bir değişiklik olmadığından klinik araştırmalar daha çok geç yan etkiler üzerine yapılmıştır. Çünkü erken dönemde görülmeyen bozukluklar geç dönemde asemptomatikten konjestif kalp yetmezliğine ve ölümle seyreden kardiyomiyopatiye kadar değişen sistolik sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma şeklinde tespit edilebilir (18).

Son 10 yıldır miyokardiyal hasarın biyolojik belirteçleri rutin olarak llebildiğinden Tip I kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde altın standart biyobelirteç olarak troponin ölümüne işaret edilmektedir. Bu testin avantajları kardiyak özgüllük, yüksek hassasiyet, geniş tanısal pencere sağlaması ile ilgilidir. Sonuç olarak, antrasiklin bazlı kemoterapi sırasında ve sonrasında troponin yükselmesi, ilaca bağlı miyokardiyal hücre nekrozunun biyokimyasal doğrulanması anlamına gelebilir.

Antrasiklin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında, sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) düşmesi ve troponin yükselişi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, Cardinale ve arkadaşları, troponin I' nin geri dönüşsüz miyokard hasarından ayırdedilmesinde başarılı olduğunu ve kemoterapi sırasında ve sonrasında negatif troponin I'nin, LVEF'de % 10'luk bir düşüş olmadıkça, kardiyotoksisiteyi dışlamak için % 99'luk negatif prediktif değeri olduğunu bildirmiştir (26). Kardiyotoksisiteyi saptamada natriüretik peptitlerin kullanımı ile ilgili kanıt çok daha azdır. Miyokard hasarından ziyade kemoterapiye bağlı miyokard fonksiyonun olası hemodinamik etkilenmesini yansıtır.

Kardiyotoksisite için yüksek riskli hastalar: <5 yaş veya > 65 yaş üstü, torakal bölgeye radyoterapi alan ve altta yatan kardiyak hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerine sahip olan hastalardır (24). Özellikle ileri yaş arteriyel hipertansiyon, kardiyak radyasyon, altta yatan kalp rahatsızlığı (özellikle koroner arter hastalığı) ve genetik yatkınlık gibi birçok risk faktörü kardiyotoksik etkiyi arttırdığından statinler ve dekstrazoksan gibi çok sayıda kardiyoprotektif ilacın kullanımı morbitide ve mortalitenin azaltılmasında büyük katkı sağlayacaktır. Yaşlı hastalar ile ilgili komorbiditeleri dışarıda bıraktıktan sonra bile, diğer ilaçları alanlara kıyasla, antrasiklin alan hastalarda kalp yetmezliği riski daha yüksek kalmaktadır (27, 28).

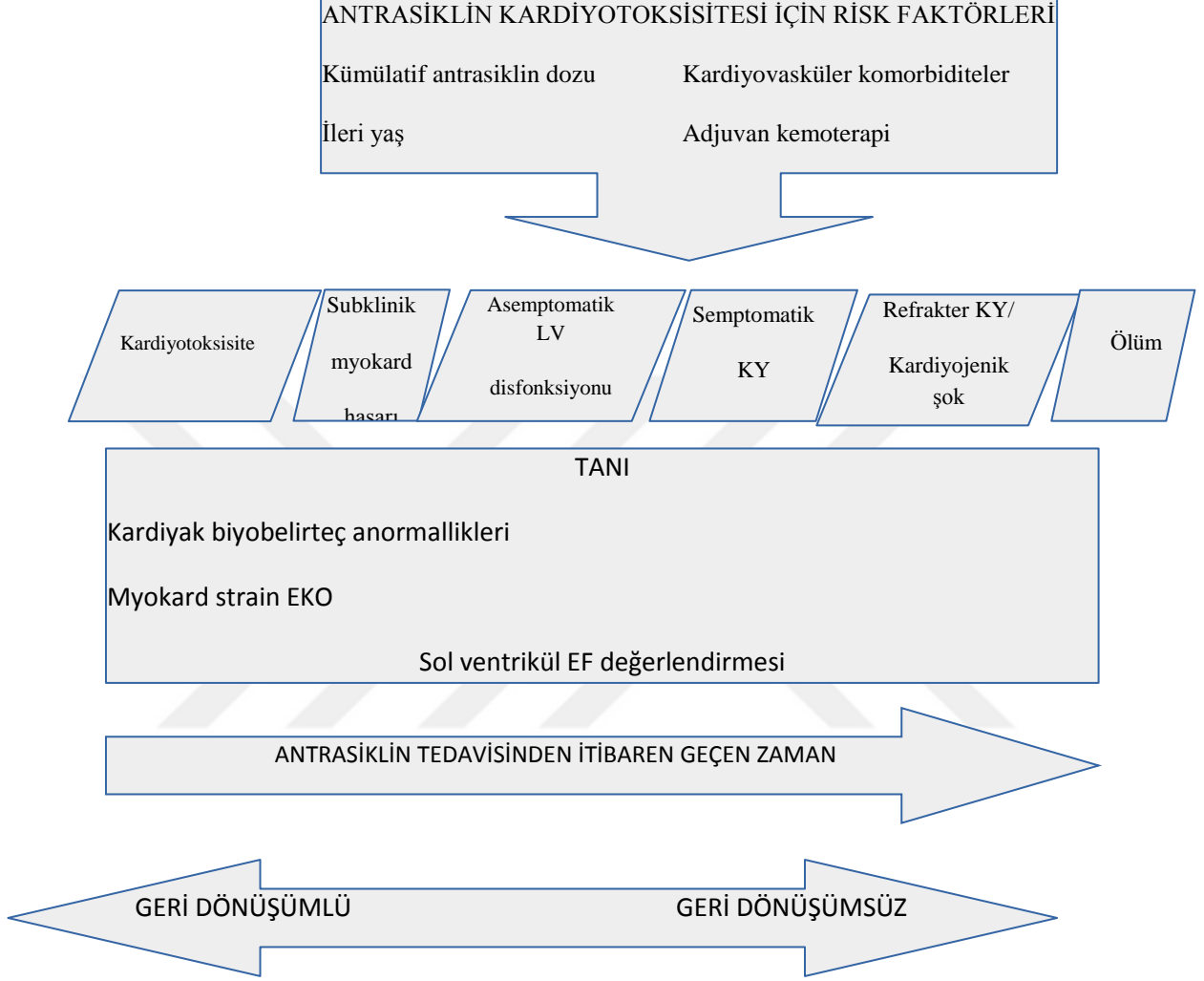
Doksorubisin ile indüklenen kardiyotoksisite riski ilaca maruziyetten sonra saatler, haftalar veya yıllar içinde ortaya çıkabilir ve kümülatif antrasiklin dozu ile de artar (29):

400 mg / m<sup>2</sup> ile % 3 ila % 5

550 mg / m<sup>2</sup>de % 7 ila % 26

ve 700 mg / m<sup>2</sup> de % 18 ila % 48 oranında toksik etki gözlenir.

**Şekil 1: Antrasiklin kardiyotoksitesi süreci (30)**



### 2.2.1.2. Tip II Kardiyotoksisite:

Bu kardiyotoksik mekanizma sadece metastatik meme kanseri tedavisinde antrasiklinlerin trastuzumab ile kombine edildiği bir araştırma ile bildirilmiştir (31). Bu arada, tirozin kinazlar ile hedeflenmiş onkoterapilerin oluşturduğu bir başka ilaç grubu da benzer mekanizmayla kardiyotoksik potansiyele sahip gibi görünmektedir. Alternatif tip II ajanlar olarak mı yoksa farklı kardiyotoksik mekanizmalara sahip ayrı bir sınıf olarak mı değerlendirilebileceği konusunda ise hala tartışmalar devam etmektedir.

Trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz HER2'nin (Erb B2) bir antagonisti olarak değerlendirilen bir monoklonal antikordur. Sadece HER2-pozitif kanserde aşırı üretilmekle kalmaz, aynı zamanda normal kardiyomiyositlerde bulunur ve hayvan modellerinde seçici inhibisyon, dilate kardiyomiyopatiye yol açan yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (32, 33).

Ewer ve arkadaşları çok sınırlı bir kohortta, antrasiklin tedavisi sırasında veya sonrasında görülen tipik ultrastrüktürel kardiyomiyosit değişimlerinin trastuzumab uygulamasından sonra ortaya çıkmadığını göstermiştir. Trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda ultrastrüktürel miyokard değişiklikleri olmaması tip II kardiyotoksisitenin tip I kardiyotoksisiteye göre çok daha az agresif seyirli ve geri dönüşlü olduğunu düşündürmektedir (32).

## 2.2.2. Kardiyotoksisite evrelendirmesi:

**Tablo 11: Dünya Sağlık Örgütü Akut Lösemide Toksikite evrelemesi**

Derece	0	1	2	3	4
<b>Aritmi</b>	Yok	Semptom yok veya tedavi gerektirmiyorsa	Tekrarlayıcı olup tedavi gerektirmiyorsa	Tedavi gerektiriyorsa	Hipotansiyon ve ventriküler aritmi varsa ve defibrilasyon yapılmışsa
<b>Semptom ve *EF'deki azalma</b>	Normal	Semptom yok Başlangıç değere göre EF'de < %20 azalma	Semptom yok Başlangıç değere göre EF > %20 azalma	Hafif *KKY Tedaviyle KKY gerilemişse	Ağır KKY
<b>*FK</b>	>%30	%25 < FK ≤ %30	%20 < FK ≤ %25	%15 < FK ≤ %20	FK ≤ %15

## 2.2.3. Diğer ilaçlar:

Siklofosfamid yüksek dozlarda kalbe yapısal hasar verir ve tip I kardiyotoksisiteye neden olur (34). Bu ilacın yarattığı hasar akut miyoperikardit olarak gelişir ve kardiyak tamponad ve aritmilere neden olabilir. Kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite riski ilacın ilk dozunun uygulanmasından 1-10 gün sonra ortaya çıkabilir (35). Yüksek doz siklofosfamid % 7-28 arasında değişen kalp yetmezliği riski ile ilişkili bulunmuştur.

Siklofosfamid kaynaklı kardiyotoksisitenin kesin mekanizması bilinmemektedir. İlaç, direkt endotel hasarına neden olabilir, onu miyositlere hasar veren toksik metabolitlerin ekstravazasyonu izler, bu metabolitler interstisyel kanama ve ödeme yol açabilirler. İskemik miyokardiyal hasar, intrakapiller mikroemboli sonucu görülebilir. Ayrıca siklofosfamid, hücre solunumu olumsuz etkiler ve muhtemelen oksidatif

stresin indüksiyonu yoluyla kardiyomiyositlerin iç mitokondrial membranlarına zarar verebilir (36).

Siklofosfamid, doymamış aldehit akroleine, kapsamlı protein modifikasyonu ve miyokard hasarına neden olan toksik, reaktif bir metaboliti haline dönüştürülür. Dolayısıyla siklofosfamid kardiyotoksisitesinde akrolein metabolize eden bir enzim olan glutatyon S-transferaz P'nin (GSTP) rolü araştırılmıştır. Sonuçlar, siklofosfamid tedavisinin ardından, GSTP eksikliğinin kalpte metabolize olamayan akrolein ürünün birikimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Siklofosfamid kardiyotoksisitesinin (en azından kısmen) GSTP tarafından düzenlendiğini ve bu da akroleinin metabolize veya detoksifiye edilmesindeki bozukluk nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir (37).

Siklofosfamid kardiyotoksisitesinde kalp yetmezliği riski, dolaşımdaki siklofosfamid dozu, göğüs radyoterapisi sonrasında veya antrasiklin tedavisinden sonra artış gösterebilir (38).

Yüksek doz ifosfamid şiddetli fakat geri dönüşümlü miyokardiyal depresyon ve malign aritmilerle ilişkilendirilmiştir. İfosfamid, siklofosfamid kardiyotoksisitesine benzer bir mekanizma ile kardiyotoksisiteyi indükleyebilir. Buna karşılık, ifosfamid ile tedavi edilen hastalarda hemorajik miyokarditin histopatolojik kanıtı bulunmamıştır (36).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2007-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda ALL tanısı ile izlenen 80, AML tanısı ile izlenen 21, 0-18 yaş arasında toplam 101 hasta alındı. Benzer yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığında 21 sağlıklı çocuk ile kontrol grubu oluşturuldu. Bu hastaların bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi, çocuk kardiyoloji ekokardiyografi arşivi ve çocuk hematoloji dosya arşivinden ulaşıldı. Hastalar en az iki kez transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmiş olmak koşulu ile çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde etik kurul izni (13.06.2016 tarihinde 348 sayılı) alındı.

#### 3.1 Çalışma Grupları:

Lösemi tanısı kemik iliğinin wright boyalı preparatlarının ışık mikroskopi ile incelenmesi ile konulduktan sonra sitogenetik ve immunfenotipik incelemelerle hastalığın tipleri belirlendi. Hastaların %79'u ALL, %21'i AML idi. ALL hastalarının 60'ı pre-B ALL, 5'i B-ALL, 9'u T-ALL, 6'sı bifenotipik ALL idi. AML hastalarının 1'i AML-M0, 1'i AML-M1, 4'ü AML-M2, 3'ü AML-M3, 5'i AML-M4, 2'si AML-M5, 1'i AML-M7, 2'si AML-M4-5, 1'i AML-M1-2, 1'i ise tiplendirilemeyen AML idi. Tüm hastalar lösemi tiplerine göre risk gruplarına ayrıldı ve kullandıkları protokollere uygun kardiyotoksik ilaçlar ve dozları hesaplandı.

Hastalar lösemi protokolleri boyunca aldıkları kardiyotoksik ilaç dozları ve tedavi ayllarına göre gruplara ayrıldılar.

#### 3.2. İlaç dozları:

ALL' li olgular tüm tedavi boyunca 240 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin + 3 g/m<sup>2</sup> siklofosfamid



AML’li olgular tüm tedavi boyunca 550 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin+mitoksantron ve 500 mg/m<sup>2</sup> amsakrin aldılar.

ALL li relaps olgular ALL-Rez BFM 2002 protokollerine göre tedavi edilirken AML li olgular FLAG-IDA kemoterapi protokolü aldıklarında 120-150 mg/m<sup>2</sup> daha antrasiklin grubu ilaç aldıkları hesaplandı. Hastalar 550 mg/m<sup>2</sup>’den az veya fazla kümülatif antrasiklin dozlarına göre 2 tedavi grubuna ayrıldılar.

Antrasiklin grubu ilaçların eşdeğer antrasiklin katsayılarını hesaplamak için Children’s Oncology Group eşdeğerlik katsayıları kullanıldı (39) (Tablo 12).

**Tablo 12: Antrasiklin Toksikite Eşdeğerlik Oranları ve Kardiyotoksisitenin Değerlendirilmesi için Kohort Çalışmaları**

Çalışma grubu	Dokso rubisin	Dauno rubisin	İda rubisin	Epi Rubisin	Mito ksantron
Children’s Oncology Group	1	1	5	0,67	4
Bristol Royal Hospital for Sick Children	1	1	-	1	-
AML Collaborative Group	1	1	5	-	5
Kyushu University, Fukuoka, Japan	1	1	1	1	1
Taiwan Pediatric Oncology Group	1	-	3	-	2
Childhood Cancer Survivor Study	1	1	3	-	-
Dutch Childhood Oncology Group LATER	1	1	-	0,67	-
Sookmyung Women’s University, Seoul, Korea	1	0,5	2	0,5	2,2

### 3.3. Tedavi aylarına göre tedavi grupları:

Tüm olgulara ilk tanı anında tedavi başlanmadan önce ekokardiyografik inceleme yapıldı. (Tedavi öncesi=0. ay=T0)

Tedavisini alan olgulara ilk indüksiyon tedavisi sonrası ekokardiyografik inceleme yapıldı. (Tedavi sonrası= 3-6 ay=T1)

Tedavisini alan olgulara reindüksiyon sonrası ekokardiyografik inceleme yapıldı. (Tedavi sonrası =6-12. Ay=T2)

ALL li olgulara idame tedavi sırasında, AML li olgulara ise tedavi bitimi sonrası izlemin ilk yılından sonra ekokardiyografik inceleme yapıldı. (Tedavi sonrası =12-24. Ay=T3)

Tedavisini bitiren olgulara izlemin ikinci yılından sonra ekokardiyografik inceleme yapıldı. (Tedavi sonrası =>24. Ay=T4)

Ekokardiyografi yapıldığı sırada tüm olguların nabiz ve tansiyon değerleri yaş grubuna göre normal sınırlardaydı.

### **3.4. Yöntemler:**

#### **3.4.1. Antropometrik ölçümler:**

Çalışmadaki olguların antropometrik ölçümleri (Boy, kilo, vücut yüzey alanı) yapıldı. Ölçümler için hassas, standart boy ve kilo ölçer kullanıldı. Vücut yüzey alanı Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı;

Vücut yüzey alanı=  $\sqrt{(\text{boy (cm)} \times \text{ağırlık (kg)})/3600}$ .

#### **3.4.2. Laboratuvar incelemeleri:**

Hastaların başvuru sırasında ve tüm izlemleri boyunca tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, c-reaktif protein ve kardiyak enzim değerleri kaydedildi. Ayrıca izlem

sırasında gelişen pnomoni, sepsis ve trombüs gibi komplikasyonlara yönelik yapılan tetkikleri akciğer grafisi, doppler USG bulguları hastane bilgi sisteminden kaydedildi.

### **3.4.3. Ekokardiyografik incelemeler:**

Ekokardiyografi incelemesi 3, 5 ve 7 mHz'lik probuları olan cihaz (Vivid 3 Expert ve Vivid 7 Pro EKO, General Electric Medical Systems, Connecticut, MA, ABD) kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-D, renkli ve Doppler ekokardiyografi ile gerçekleştirildi ve hemodinamik işlevler değerlendirildi.

#### **3.4.3.1. İki Boyutlu Ekokardiyografik Ölçümler:**

Parasternal uzun pencereden sol ventrikül, sol atriyum ve aortanın birlikte görüldüğü ve aortik kapağın net olarak izlendiği görüntüde, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), interventriküler septum sistol ve diyastol kalınlığı (IVSS ve IVSD), arka duvar sistol ve diyastol kalınlığı (LVPWS ve LVPWD) kaydedildi.

Aynı pozisyonda arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçümleri yapılarak

·Kısalma fraksiyonu (FS, fractional shortening)  $[(LVEDD-LVSD)/LVEDD] \times 100$

formülü ·Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise  $[(LVEDD^3-LVSD^3)/LVEDD^3] \times 100$  formülü

ile hesaplandı. Bu ölçümlerde de referans olarak Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuz önerileri referans alındı (40, 41).

#### **3.4.3.2. “Pulsed” Doppler Ekokardiyografik Ölçümler:**

Standart “Pulsed” Doppler akım ölçümleri apikal dört boşluk pozisyonunda mitral kapak seviyesinden yapıldı. Diyastolik mitral kapak akımı ile ilgili ölçümler için, apikal dört boşluk pozisyonu kullanılarak mitral E (Erken) dalgası, mitral A (Geç) dalgası velositeleri, mitral E dalgasının deselerasyon zamanı ölçüldü ve mitral E/A velosite oranı hesaplandı.

- Mitral E dalgası: Diyastolik erken doluş pik velositesi (hızlı ventriküler doluş)
- Mitral A dalgası: Diyastolik geç doluş pik velositesi (atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş)
- E/A oranı: Diyastolik erken doluş pik velositesi / Diyastolik geç doluş pik velositesi
- DZ (ms): Deselerasyon zamanı (E dalgasının en yüksek noktasından Doppler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık).

ALL ve AML tanısı alan her hastanın kemoterapi protokolü başlamadan önce kardiyak durumu değerlendirilmek amaçlı yapılan transtorasik ekokardiyografik değerleri incelendi. Ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, mitral E-velocity, mitral A-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, E/A oranı parametreleri kaydedildi. Benzer şekilde aktif yakınması ve sistolik hastalığı olmayan 21 sağlıklı kontrolün transtorasik ekokardiyografik değerleri incelenip ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, mitral E-velocity, mitral A-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, E/A oranı parametreleri kaydedildi. Hastaların takibi boyunca yapılan tüm ekokardiyografilerde bu parametreler tekrar değerlendirildi.

#### **3.4.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 15.0 bilgisayar programında analiz edildi. Tanımlayıcı Değerler “Sayı” ve “Yüzde” olarak belirtildi. Verilerin dağılımına göre değişkenler ortalama+standart sapma veya median (minimum-maksimum) olarak tanımlandı. Normal dağılan veriler için parametrik testler; normal dağılmayan veriler için nonparametrik testler ; Kategorik veriler için ki kare testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda sayısal veriler için normal dağılıyorsa Student t testi veya Anova testi; normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

Çalışma kapsamına alınan 80 ALL hastasının yaş ortalaması  $12.1 \pm 5.3$  yaş, 21 AML hastasının yaş ortalaması  $12.6 \pm 7.1$  yaş, 21 sağlıklı kontrolün yaş ortalaması  $9.1 \pm 4.3$  yaş olarak bulundu. ALL hastalarının 51'i erkek (%64), 29'u kızdı (%36). AML hastalarının 14'ü erkek (%66), 7'si kızdı (%34). Kontrol grubunun 15'i erkek (%72), 6'sı kız'dı (%28). Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tüm lösemili olgulara en az iki kez ekokardiyografik inceleme yapılırken daha uzun süreli izlenen 20 hastaya ise ikiden fazla ekokardiyografik inceleme yapılmıştı. ALL hastalarının kümülatif medyan antrasiklin dozu  $240 \text{ mg/m}^2$ , AML hastalarının kümülatif medyan antrasiklin dozu  $550 \text{ mg/m}^2$  olup 2 doz arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). AML hastalarının takibinde komplikasyon görülmesi durumu (ateş, pnömoni, trombüs gibi) ve kaybedilen olgu sayısı ALL ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda görülmüş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ALL ve AML grupları relaps yönünden karşılaştırıldığında AML'de relaps oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13). Relaps olan 8 ALL li hasta ile 4 AML li hasta kurtarma tedavisi sonrası kaybedilmişti.

##### **4.1. Tedavi öncesi ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması:**

ALL ve AML hastaları ile kontrol grubunun tedavi öncesi ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF, FK, mitral E-velocity, mitral A-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, trikuspid E/A oranı ve mitral E/A oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 14).

##### **4.2. Tedavi sonrası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması:**

Tüm akut lösemili olguların zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında sistolik fonksiyonu gösteren EF ile diastolik fonksiyonları gösteren

mitral E-velocity, triküspit E-velocity ve A-velocity değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 15).

Tüm olguların aylara göre sistolik fonksiyonlarını gösteren EF ve FK değerleri incelendiğinde tedavinin 12-24.ay döneminde tedavi öncesi değerlere göre azaldığı (EF:67.7±8.5, FK:37.1±7.4) ancak 24.ay sonrasında tedavi başlangıcındaki değerlere tekrar ulaştığı izlenmiştir (EF:73.9±5.6, FK:42.1±4.7) (Şekil 1).

Sadece ALL olgularının zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında mitral E-velocity, triküspit E-velocity ve triküspit A-velocity değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ancak EF, FK, mitral A-velocity, mitral E/A, triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

ALL olgularının aylara göre EF ve FK değerleri incelendiğinde tedavinin 12-24.ay döneminde azaldığı (EF:69.7±6.5, FK:38.8±5.5) ancak 24.ay sonrasında tedavi başlangıcındaki değerlere döndüğü izlenmiştir (EF:73.9±5.8, FK:42.3±5.0) (Şekil 2).

Sadece AML olgularının zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF, FK, mitral E/A ve triküspit E/A değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Mitral E-velocity, mitral A-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 17).

AML olgularının aylara göre EF ve FK değerleri incelendiğinde tedavinin 12-24.ay döneminde azaldığı (EF:56.0±10.5, FK:27.3±10.2) ancak 24.ay sonrasında tedavi başlangıcındaki değerlere döndüğü izlenmiştir (EF:73.6±5.7, FK:41.1±53.6) (Şekil 3).

### 4.3. Risk faktörlerine göre ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması:

Tüm lösemili olgular kardiyak toksisiteyi arttıran risk faktörlerine göre analiz edildi. İzlem sırasında yaşa göre anemik olarak değerlendirilen hastaların anemik dönemde yapılan ekokardiyografi incelemelerinde zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF ve FK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Mitral E-velocity, mitral A-velocity, mitral E/A oranı, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, triküspit E/A oranı değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 18).

İzleminde ateş, pnömoni, trombüs gibi komplikasyonlar gelişen hastaların EF, FK, mitral E-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, triküspit E/A değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Mitral A-velocity değerinde ve mitral E/A oranında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 19). Özellikle uzun süreli izlemde tedavinin 12-24. ayında en düşük sistol ve diyastolik fonksiyonlara sahip 20 olgunun 8'inin (%40) pnömoni geçirdikleri ve bu olguların EF ve FK (EF:67.7±7.5, FK:35.8±5.9) değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Relaps gelişen hastaların ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF ve FK değerleri açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Mitral E-velocity, mitral A-velocity, mitral E/A, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde, triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 20).

Tedavi sürecinde veya sonrasında kaybedilen hastaların ekokardiyografi bulgularına bakıldığında EF, FK, mitral E-velocity, mitral A-velocity, mitral E/A, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde ve triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).



Tedavide  $550 \text{ mg/m}^2$  altında ve üzerinde kümülatif antrasiklin alan hasta grupları karşılaştırıldığında EF, FK, mitral E-velocity, mitral A-velocity değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Mitral E/A, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde ve triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 22).

Tüm lösemili olgular DSÖ kardiyotoksisite evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre 1’de olan 5 hasta tespit edildi, bu hastaların 1’i tedavinin 3. ayında, 1’i tedavinin 6. ayında, 2’si 12. ayında, 1’i ise tedavinin 24. ayı sonrasındayken toksisitesi tespit edildi. Evre 2’de olan 2 hasta saptandı; her iki hasta da tedavinin 24. ayı sonrasındaydi. Semptomatik olan evre 3 ve evre 4 kardiyotoksisite grubuna dahil olan olgu saptanmamıştır (Tablo 23).

**Tablo 13: Hastaların demografik verileri**

	ALL (n:80)	AML (n:21)	Kontrol(n:21)	p
Yaş (yıl)	12.1±5.3	12.6±7.1	9.1±4.3	0.07
Cinsiyet				
Erkek	51 (%64)	14 (%66)	15 (%72)	0.79
Kız	29 (%36)	7 (%34)	6 (%28)	
Toplam EKO sayısı	205	53	21	
Kümülatif antrasiklin dozu (mg/m <sup>2</sup> ) (median-min-max)	240 (120-460)	550 (550-700)		0.0001
Relaps sayısı	13/80 (%16)	8/21 (%38)		0.03
Ölüm sayısı	9/80 (%11)	4/21 (%19)		0.26
Anemi	69/80 (%86)	19/21 (%58)		0.90
Komplikasyon	26/80 (%34)	9/21 (%58)		0.16

**Tablo 14: Tüm lösemili olguların ilk tanı ekokardiyografi bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması**

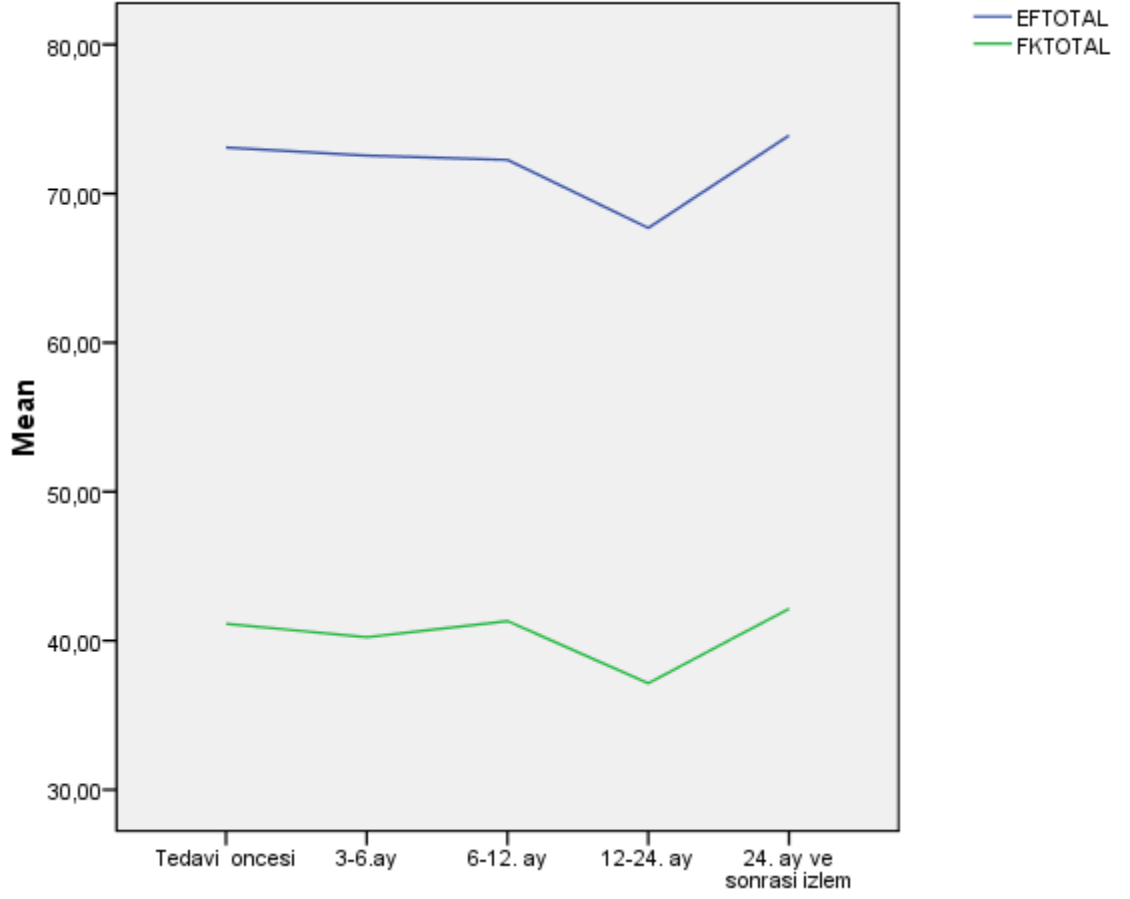
<b>Eko bulguları</b>	<b>ALL (n:80)</b>	<b>AML (n:21)</b>	<b>Kontrol (n:21)</b>	<b>p</b>
EF	73.3±6.8	72.3±6.9	73.6±4.8	0.8
FK	41.2±6.6	41.13±6.1	42.1±4.5	0.8
Mitral Evel	1.18±0.2	1.22±0.25	1.23±0.16	0.07
Mitral Avel	0.69±0.18	0.70±0.25	0.67±0.12	0.84
Mitral Evel/Avel	1.71±0.38	1.85±0.43	1.90±0.48	0.06
Triküspit Evel	0.86±0.20	0.90±0.17	1.13±0.20	0.08
Triküspit Avel	0.57±0.15	0.58±0.19	0.67±0.13	0.07
Triküspid Evel/Avel	1.57±0.45	1.64±0.39	1.70±0.34	0.40

**Tablo 15: Tüm lösemili olguların zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:101)</b>	<b>T1 (n:67)</b>	<b>T2 (n:50)</b>	<b>T3 (n:20)</b>	<b>T4 (n:20)</b>	<b>p</b>
EF	73.1±6.9	72.5±6.9	72.2±6.6	67.7±8.5	73.9±5.6	0.02
FK	41.2±6.5	40.2±5.4	41.3±7.4	37.1±7.4	42.1±4.7	0.08
Mitral Evel	1.11±0.22	1.03±0.23	1.00±0.25	1.16±0.24	1.10±0.22	0.01
Mitral Avel	0.69±0.20	0.70±0.25	0.70±0.22	0.75±0.16	0.74±0.16	0.73
Mitral Evel/Avel	1.66±0.40	1.56±0.40	1.52±0.49	1.52±0.40	1.55±0.26	0.21
Triküspit Evel	0.87±0.20	0.86±0.21	0.90±0.20	1.04±0.29	1.09±0.60	0.001
Triküspit Avel	0.57±0.16	0.59±0.18	0.62±0.16	0.65±0.21	0.81±0.62	0.002
Triküspid Evel/Avel	1.59±0.44	1.50±0.32	1.52±0.53	1.47±0.36	1.55±0.96	0.27

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. Ay

Şekil 1: Akut lösemili hastaların zaman içinde EF ve FK değerleri

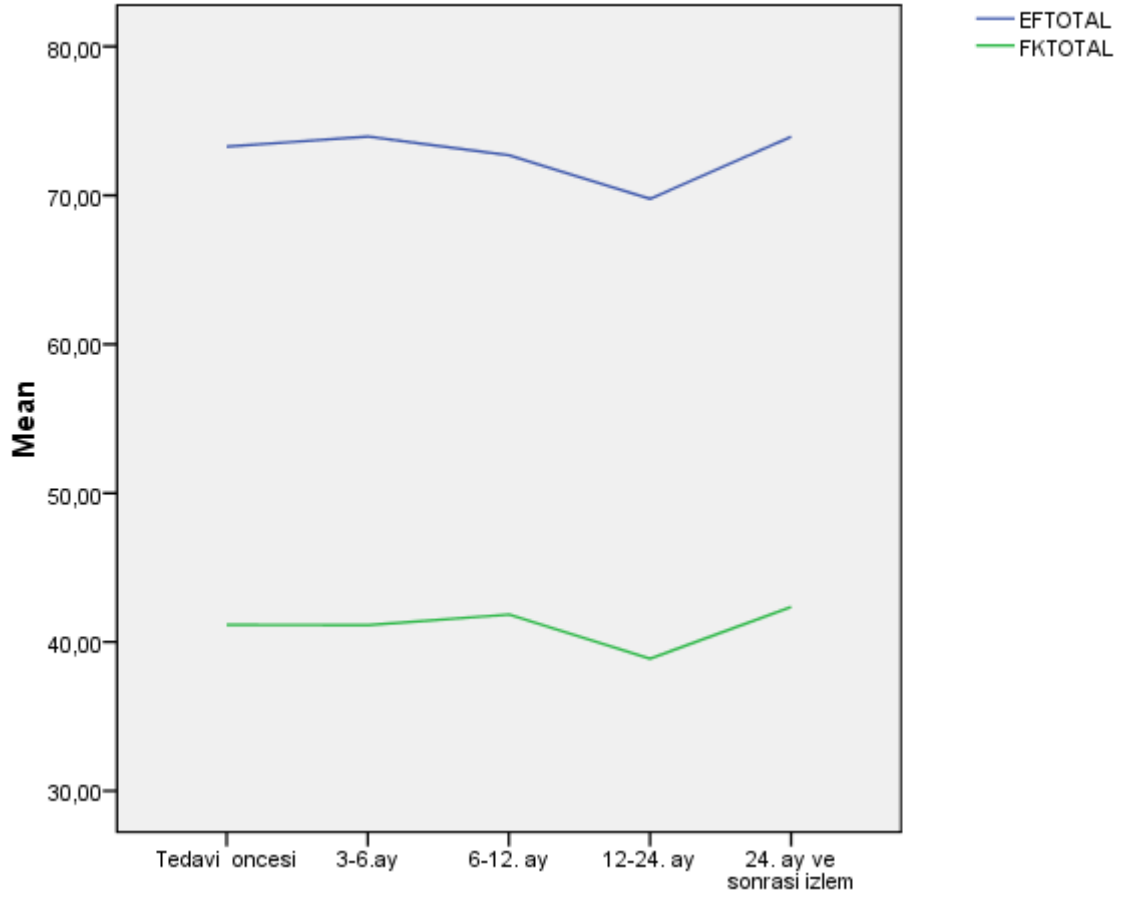


**Tablo 16: ALL olgularında zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:80)</b>	<b>T1 (n:46)</b>	<b>T2 (n:45)</b>	<b>T3 (n:17)</b>	<b>T4 (n:17)</b>	<b>p</b>
EF	73.2±6.9	74.1±6.3	72.6±6.6	69.7±6.5	73.9±5.8	0.22
FK	41.1±6.6	41.1±5.4	41.8±7.5	38.8±5.5	42.3±5.0	0.52
Mitral Evel	1.08±0.2	0.98±0.2	1.01±0.26	1.18±0.22	1.07±0.23	0.007
Mitral Avel	0.69±0.18	0.65±0.23	0.69±0.23	0.77±0.14	0.71±0.13	0.42
Mitral Evel/Avel	1.62±0.38	1.59±0.41	1.53±0.49	1.56±0.27	1.56±0.42	0.86
Triküspit Evel	0.86±0.20	0.82±0.19	0.90±0.20	1.04±0.25	1.11±0.64	0.0001
Triküspit Avel	0.57±0.16	0.57±0.17	0.64±0.16	0.69±0.20	0.82±.67	0.002
Triküspid Evel/Avel	1.57±0.45	1.48±0.29	1.50±0.54	1.50±0.38	1.56±0.24	0.77

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

Şekil 2: ALL' li olguların zaman içinde EF ve FK değerleri



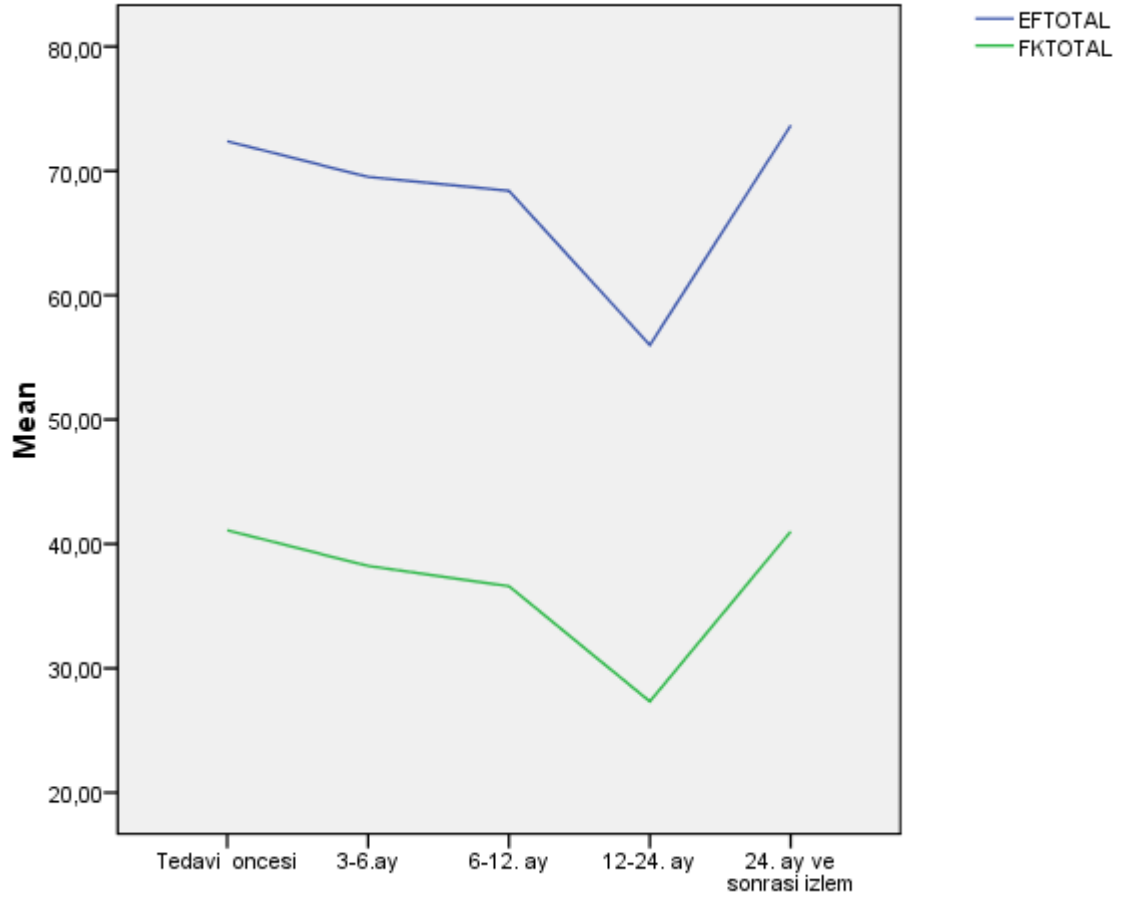
**Tablo 17: AML olgularında zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:21)</b>	<b>T1 (n:21)</b>	<b>T2 (n:5)</b>	<b>T3 (n:3)</b>	<b>T4 (n:3)</b>	<b>p</b>
EF	72.3±6.9	69.5±7.4	68.4±5.5	56.0±10.5	73.6±5.7	0.01
FK	41.1±6.1	38.2±4.9	36.6±4.6	27.3±10.2	41.1±3.6	0.005
Mitral Evel	1.22±0.25	1.12±0.23	1.07±0.38	1.03±0.40	1.24±0.13	0.58
Mitral Avel	0.70±0.25	0.80±0.27	0.73±0.05	0.69±0.27	0.97±0.09	0.37
Mitral Evel/Avel	1.85±0.43	1.48±0.36	1.46±0.52	1.28±0.19	1.53±0.30	0.02
Triküspit Evel	0.90±0.17	0.95±0.22	0.80±0.13	1.01±0.57	0.93±0.21	0.64
Triküspit Evel/Avel	0.58±0.19	0.64±0.19	0.52±0.20	0.45±0.17	0.72±0.18	0.33
Triküspid Evel/Avel	1.64±0.39	1.56±0.37	1.61±0.35	1.30±0.28	1.56±0.24	0.04

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay



**Şekil 3: AML' li hastaların zaman içinde EF ve FK değerleri**



**Tablo 18: Anemik dönemde ekokardiyografi incelemesi yapılan hastaların zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:89)</b>	<b>T1 (n:43)</b>	<b>T2 (n:21)</b>	<b>T3 (n:10)</b>	<b>T4 (n:3)</b>	<b>p</b>
EF	73.3±6.9	70.8±7.1	69.1±7.1	68.7±6.8	80.6±4.1	0.006
FK	41.3±6.6	38.4±4.5	37.9±7.1	38.2±5.7	48.3±3.7	0.005
Mitral Evel	1.12±0.23	1.04±0.22	1.06±0.26	1.32±0.18	1.18±0.36	0.09
Mitral Avel	0.71±0.20	0.71±0.26	0.74±0.26	0.75±0.17	0.75±0.20	0.97
Mitral Evel/Avel	1.65±0.39	1.51±0.34	1.39±0.52	1.59±0.30	1.63±0.50	0.39
Triküspit Evel	0.87±0.20	0.88±0.21	0.90±0.21	1.18±0.20	0.89±0.22	0.07
Triküspit Avel	0.58±0.16	0.58±0.17	0.63±0.20	0.64±0.21	0.71±0.17	0.38
Triküspid Evel/Avel	1.57±0.44	1.53±0.30	1.44±0.67	1.53±0.28	1.64±0.73	0.88

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

**Tablo 19: Komplikasyon gelişen hastaların zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:33)</b>	<b>T1 (n:23)</b>	<b>T2 (n:20)</b>	<b>T3 (n:6)</b>	<b>T4 (n:6)</b>	<b>p</b>
EF	72.6±6.1	74.6±5.8	71.1±6.9	62.3±5.4	72.5±3.8	0.001
FK	39.5±5.5	41.3±4.4	39.5±7.1	31.6±6.9	39.8±2.5	0.01
Mitral Evel	1.17±0.27	0.98±0.21	0.94±0.25	1.31±0.18	1.02±0.27	0.001
Mitral Avel	0.74±0.20	0.67±0.19	0.68±0.20	0.68±0.16	0.74±0.11	0.60
Mitral Evel/Avel	0.74±0.19	0.64±0.19	0.69±0.21	0.70±0.14	0.73±0.13	0.52
Triküspit Evel	0.90±0.22	0.89±0.20	0.83±0.18	1.13±0.35	1.51±0.28	0.0001
Triküspit Avel	0.61±0.17	0.62±0.19	0.65±0.19	0.56±0.22	1.26±0.80	0.0001
Triküspid Evel/Avel	1.52±0.36	1.50±0.25	1.33±0.33	1.29±0.35	1.52±0.73	0.04

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

**Tablo 20: Relaps gelişen hastaların zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:21)</b>	<b>T1 (n:14)</b>	<b>T2 (n:13)</b>	<b>T3 (n:6)</b>	<b>T4 (n:3)</b>	<b>p</b>
EF	72.3±8.5	71.5±5.6	69.2±5.1	56.3±11.1	75.1±5.1	0.005
FK	39.6±8.2	40.2±4.5	39.5±7.1	27.1±9.6	42.8±4.8	0.03
Mitral Evel	1.15±0.27	1.08±0.26	1.09±0.31	1.06±0.29	1.28±0.42	0.79
Mitral Avel	0.72±0.24	0.78±0.28	0.75±0.25	0.72±0.27	0.80±0.23	0.95
Mitral Evel/Avel	1.69±0.44	1.44±0.37	1.52±0.59	1.53±0.44	1.64±0.39	0.37
Triküspit Evel	0.86±0.17	0.91±0.30	0.94±0.20	1.81±0.13	1.27±0.45	0.06
Triküspit Avel	0.57±0.16	0.70±0.15	0.59±0.16	0.57±0.26	0.53±0.19	0.19
Triküspid Evel/Avel	1.57±0.44	1.36±0.37	1.54±0.37	1.56±0.36	1.64±0.73	0.23

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

**Tablo 21: Kaybedilen hastaların zaman içinde ekokardiyografi bulgularının değişimi**

<b>Eko bulguları</b>	<b>T0 (n:13)</b>	<b>T1 (n:12)</b>	<b>T2 (n:8)</b>	<b>T3 (n:4)</b>	<b>T4 (n:2)</b>	<b>p</b>
EF	74.7±8.7	73.5±6.8	69.8±4.3	62.1±8.4	75.1±1.4	0.12
FK	41.1±8.5	40.4±5.1	38.1±3.7	32.5±7.7	42.2±2.2	0.34
Mitral Evel	1.21±0.24	1.12±0.26	1.18±0.27	1.35±0.29	0.94±0.25	0.33
Mitral Avel	0.75±0.24	0.83±0.28	0.81±0.28	0.73±0.10	0.76±0.25	0.94
Mitral Evel/Avel	1.70±0.41	1.35±0.24	1.62±0.40	1.62±0.33	1.65±0.20	0.06
Triküspit Evel	0.88±0.14	0.98±0.30	0.89±0.20	1.31±0.20	0.82±0.15	0.12
Triküspit Avel	0.56±0.16	0.68±0.15	0.57±0.18	0.84±0.20	0.56±0.19	0.15
Triküspid Evel/Avel	1.65±0.40	1.46±0.43	1.44±0.11	1.54±0.32	1.63±0.34	0.73

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

**Tablo 22: Antrasiklin alan hastaların kümülatif dozlarına göre ( <550 mg/m<sup>2</sup> ve >550 mg/m<sup>2</sup>) ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması**

<b>Kümülatif doz</b>	<b>&lt;550 mg/m<sup>2</sup> (n:156)</b>	<b>&gt;550 mg/m<sup>2</sup> (n:46)</b>	<b>p</b>
EF	73.3±6.6	70.3±7.0	0.008
FK	41.3±6.1	38.9±6.0	0.021
Mitral Evel	1.34±0.21	1.19±0.23	0.000
Mitral Avel	0.67±0.2	0.76±0.25	0.014
Mitral Evel/Avel	1.61±0.4	1.66±0.43	0.46
Triküspit Evel	0.86±0.25	0.93±0.22	0.12
Triküspit Avel	0.58±0.22	0.61±0.2	0.48
Triküspid Evel/Avel	1.55±0.45	1.64±0.73	0.29

**Tablo 23: Tüm lösemi olgularının DSÖ kardiyotoksisite evrelemesine göre değerlendirilmesi**

	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
Hasta sayısı	94 (%93)	5 (%5)	2 (%2)	0	0
FK (Ort±SD)	41.1±5.9*	29.2±1.3*	21.5±2.1*	-	-
Toksosite zamanı	-				
T0					
T1		1			
T2		1			
T3		2			
T4		1	2		
Hasta özelliği					
ALL		-			
Relaps ALL		-			
Komplike ALL		2			
AML		-			
Relaps AML		2	2		
Komplike AML		1			

\*p<0.05, T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda çocukluk çağı akut lösemilerinin hastalıksız sağ kalımında izlenen büyük artışta, gelişen hasta bakım hizmetleri ve destek tedavisi yanında çok yüksek dozlarda kombine kemoterapi uygulanmasının önemli rolü vardır (42). Akut lösemiden kurtulan çocukların uzun dönem izlemlerindeki en büyük sorun, uygulanan kemoterapilere bağlı gelişen organ toksisitesidir (43). Özellikle antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyak etkilenme hastalar için en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır (44). Kemoterapi protokollerinde ilaç yan etkilerinin değerlendirildiği DSÖ toksisite formunda, kardiyak etkilenme derecelendirilmesinde halen konvansiyonel ekokardiyografi gibi ucuz, ulaşılabilir, noninvaziv ve ventrikül fonksiyonlarını ölçebilen tetkikler kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar öncelikle akut ve erken dönem toksisitenin tespitinde global disfonksiyonun ölçüldüğü konvansiyonel ekokardiyografinin yeterli olmadığını, daha bölgesel kardiyak disfonksiyonu gösteren doku doppler görüntüleme ile troponin, proBNP gibi belirleyicilerin ölçümünün daha yararlı olduğuna işaret etmektedir (45, 46, 47). Bu nedenle biz de kliniğimizde son on yılda tanı ve tedavi almış akut lösemili olguların, erken ve geç dönem antrasiklin toksisitesini değerlendirmek için farklı zamanlarda kaydedilen ekokardiyografik verilerini inceledik.

Yapılan araştırmalarda antrasiklinlerin kardiyotoksisite profili diğer antineoplastik ajanlara göre daha iyi anlaşılmıştır. Bu ajanlar toksisite gelişim zamanına göre akut, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılır (48, 49, 50, 51). Literatür taramasında akut lösemili olgularda her 3 dönemin ayrı ayrı değerlendirildiği çeşitli araştırmalar bulunmasına karşılık hem ALL hem de AML’li olgularda her üç dönemin toksisitesinin aynı anda değerlendirildiği araştırmaya rastlanmamıştır. Akut



toksisite, ilaç uygulamasından itibaren bir hafta içinde gelişen toksisite olup ilacın kesilmesi ile geri dönüşlü olan toksisitedir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar ilk doz antrasiklin uygulamalarında bile kardiyomiyositlerin etkilendiği asemptomatik olgularda uzun süreli izlemde kardiyak komplikasyonların geliştiğini bildirmektedir (49). Ganame ve arkadaşları çocukluk çağı kanseri nedeni ile tanı almış 13 olguda protokol gereği düşük ve orta doz antrasiklin kullanımının ilk 3 dozunda uygulama öncesi ve uygulama sonrası ilk 2 saatte 2 boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler inceleme ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmiştir. Sonuçta ilaç uygulama sonrası EF ve FK'da belirgin azalma ile sistolik fonksiyonların etkilendiğini, mitral E-velocity ve E/A oranındaki değişikliklerle sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında da etkilenme olduğunu göstermişlerdir (52). Bizim araştırmamızda da antrasiklin alan tüm olguların ilk 3 ay değerlendirmesinde EF, mitral E-velocity ve triküspit E-velocity hızlarında bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu azalmanın daha çok AML'li olgularda gözleendiği; ilave olarak bu olgularda FK, mitral ve triküspit E/A oranlarındaki azalmanın da belirgin olduğu saptanmıştır. Literatürdeki araştırmalar çoğunlukla ventriküler sistolik fonksiyonların ölçüldüğü EF ve FK parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalardır. Bizim araştırmamızda da ölçüldüğü gibi son yıllarda diyastolik fonksiyon belirteçleri olan mitral E/A ve triküspit E/A oranlarının değerlendirildiği araştırmalarda artış dikkati çekmiştir (49, 50, 52). Bunlar içinde 30 hematolojik malignansili olgunun değerlendirildiği bir başka araştırmada indüksiyon bitiminden bir hafta sonra uygulanan iki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler incelemede sistolik fonksiyonların yanı sıra diyastolik fonksiyonu gösteren sağ ventrikül TDI derive E'de, triküspit E/A oranlarında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (49). Sağ ventrikülün kompleks

bir biçime sahip olması ve geometrik hesaplamaların zorluğu nedeniyle diyastolik fonksiyonların önceden çok değerlendirilmediği, ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunu değerlendiren parametrelerin antrasikline ikincil kardiyotoksisteye işaret ettiği gösterilmiştir.

Erken başlangıçlı antrasiklin kardiyotoksistesi ise tedavi tamamlandıktan sonra 1 yıl içinde gelişen toksisite olup hastalarda subklinik kardiyak değişiklikler izlenebilir. Lösemili olguların da dahil edildiği malignensili 72 çocuk olgunun ilk yıl iki boyutlu ekokardiyografik ve doku doppler inceleme ile değerlendirildiği ülkemizden yapılan bir araştırmada  $120 \text{ mg/m}^2$  altındaki düşük antrasiklin dozlarında bile erken dönemde diyastolik fonksiyonların etkilendiği, ilerleyen dönemlerde ise sistolik fonksiyon bozukluklarının da geliştiği bildirilmiştir (48). Ülkemizden 60 ALL'li çocuk olgunun değerlendirildiği bir diğer araştırmada ise  $100 \text{ mg/m}^2$  düşük dozlarda antrasiklin kullanımı sonrası iki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler incelemedeki parametrelerin sağlıklı kontrollere göre bozuk olduğu tespit edilmiştir (47). Bizim araştırmamızda da ilk yıl içinde tüm olgularda sistolik ve diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerde bazale göre anlamlı azalma gözlenmekle birlikte ALL'li olgularda diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha belirgin olduğu, AML'li olgularda ise hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın olduğu dikkat çekmiştir.

Geç başlangıçlı antrasiklin kardiyotoksistesi en sık görülen komplikasyon olup tedavi tamamlandıktan bir yıl sonra gelişir ve geri dönüşüzdür. Akut lösemi tanısından itibaren ilk 1 yılda farklı zamanlarda uygulanan antrasiklinlerin kardiyomiyositlerde oluşturduğu hasar sonucu sol ventrikül duvar kalınlığında artış ve kontraktilitesinde azalma izlenmektedir. Bu azalmayı kompanse etmek için sol ventrikülde gelişen dilatasyon sonucu zaman içinde dilate kardiyomiyopati gelişir. Ancak erişkinden farklı

olarak çocuğun hızlı büyümesi nedeni ile kalpteki hipertrofinin veya büyümenin yetersiz kalması nedeni ile çocuklarda ileri dönemde restriktif kardiyomyopati de görülebilir (51). Çocukluk çağı kanserli olguların tedavi sonrası 30 yıllık uzun süreli izlemlerinin sorgulandığı anket çalışmasında %4,1 oran ile en sık konjestif kalp yetmezliği (KKY), %4 ile valvüler anormallik ve %3 ile perikardiyal hastalık geliştiği bildirilmiştir. Bu olguların %33'ünü oluşturan lösemi olgularında ise 2,6 ile 4,2 kat daha fazla bu komplikasyonların görüldüğü tespit edilmiştir. Özellikle 400 mg/m<sup>2</sup>'den az antrasiklin kullanan olgularda KKY oranı %11 sıklıkta iken 800 mg/m<sup>2</sup>'den fazla doz alan olguların tamamında uzun süreli izlemde KKY geliştiği saptanmıştır (43). Sadece çocukluk çağı akut lösemili 324 olgunun uzun süreli izlendiği bir başka araştırmada %1,5 oranında KKY ve %0,3 oranında kardiyomyopati geliştiği bildirilmiştir (44). Özellikle relaps olgularda 550 mg/m<sup>2</sup>'den daha yüksek dozlarda antrasiklin maruziyeti, ilk 5 yaşta antrasiklin uygulaması, kız cinsiyet ve radyoterapi tedavisi kardiyomyopati ve kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (51, 53, 54). Bizim araştırmamızda da kız cinsiyet ve 5 yaş altı olgu sayısının azlığı nedeniyle yapılan ekokardiyografik incelemelerde anlamlı bozukluk tespit edilmemiştir. Çalışmamızda 550 mg/m<sup>2</sup>'den daha fazla antrasiklin alan relaps lösemili olgularda daha az alan olgulara göre sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu izlenmiştir. Uzun süreli izlemde değerlendirilen olgu sayısı az olmasına karşılık tüm olgularda hem sistolik hem de diyastolik değerlerin en düşük olduğu dönemin izlemin 1-2. yılı arasında olduğu tespit edilmiştir. Temming ve arkadaşları MRC protokolü ile tedavi edilen 124 AML'li çocuk olguda retrospektif olarak antrasiklin kardiyoksisitesini değerlendirmişlerdir. Semptomu olmayan ancak ilk yıl içinde ekokardiyografide

FK<%30 olan olguları subklinik kardiyotoksisite olarak sınıflandırmışlardır. Subklinik kardiyotoksisitenin hem erken hem de geç dönemde özellikle relaps olgularında %13,7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Semptomatik ve ekokardiyografik olarak sistolik fonksiyonların bozulduğu ve kardiyomyopati gelişen olgularda geç dönem kardiyotoksisite %17,4 oranında saptanmıştır (56). Bizim araştırmamızda asemptomatik ancak ekokardiyografik olarak FK değerinin düşük olduğu evre 1 ve 2 toksisite %6,9 oranında bulunmuştur. Benzer şekilde sadece AML'li olgularda evre 1-2 yani subklinik erken başlangıçlı kardiyotoksisite %9,5, geç başlangıçlı kardiyotoksisite %14,2 oranında saptanmıştır. Temming'in çalışmasındaki gibi bizim çalışmamızdaki olgularda da subklinik toksisite relaps gelişen ve komplike lösemili olgularda tespit edilmiştir.

Bizim araştırmamızda risk gruplarına göre değerlendirme yapıldığında 1. yıldan sonra ekokardiyografi parametrelerinde bozulma izlenen olguların yarısının anemik, pnömoni ve sepsisli olgular olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da hematolojik malignensili olgularda anemi, hipoksi ve sepsis gibi riskli durumların sol ventrikül fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı, relatif olarak miyokardiyal hipoksiye neden olarak miyokardiyal zedelenmeye sebep olduğu bildirilmiştir (55).

Sonuç olarak antrasiklin tedavisi almış akut lösemili çocuk olguların uzun süreli izleminde ekokardiyografik verilerinin incelendiği araştırmamızda akut toksisite için hassas olduğu gösterilen ileri görüntüleme yöntemleri ve kardiyak belirteçler kullanılmamıştır. Buna rağmen uzun süreli izlenen olguların kardiyak etkilenmesi varsa standart ekokardiyografik değerlendirmelerle kardiyak bozukluğun tespitinin mümkün olduğu bilinmektedir. Yaptığımız bu çalışmada kemoterapi sürecinde ve kemoterapi bitiminin on yıl sonrasında sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren parametreler ayrıntılı incelenmiştir. Erken dönemde ortaya çıkan hafif sistolik ve diyastolik

fonksiyon bozukluğunun 1. yıldan sonra belirgin hale geldiği ancak 2.yıldan sonra olguların çoğunda düzelme görüldüğü saptanmıştır. Tedavi sonrasındaki sistol ve diyastolik kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın AML'li olgularda, anemik, pnömoni geçiren ve relaps olgularında daha fazla olduğu saptanmıştır.

Araştırmamız, akut lösemili olguların uzun dönem izleminde toksisite evrelemede kullanılan standart ekokardiyografik incelemenin halen ilk sırada tercih edilebilecek ucuz ve noninvaziv bir tetkik olduğuna işaret etmektedir.



## 6.SONUÇLAR

1-Çalışma kapsamına alınan 80 ALL, 21 AML ve 21 sağlıklı kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. ALL hastalarının kümülatif medyan antrasiklin dozu 240 mg/m<sup>2</sup>, AML hastalarının kümülatif medyan antrasiklin dozu 550 mg/m<sup>2</sup> olup 2 doz arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0.05).

2-ALL ve AML hastaları ile kontrol grubunun tedavi öncesi ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF, FK, mitral E-velocity, mitral A-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, triküspit E/A oranı ve mitral E/A oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

3-Tüm akut lösemili olguların zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında sistolik fonksiyonu gösteren EF ile diastolik fonksiyonları gösteren mitral E-velocity, triküspit E-velocity ve A-velocity değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0.05)

4-Sadece ALL olgularının zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında mitral E-velocity, triküspit E-velocity ve triküspit A-velocity değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Ancak EF, FK, mitral A-velocity, mitral E/A, triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

5-Sadece AML olgularının zaman içindeki ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF, FK, mitral E/A ve triküspit E/A değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0.05). Mitral E-velocity, mitral A-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

6-Tüm lösemili olgular kardiyak toksisiteyi arttıran risk faktörlerine göre analiz edildi. İzlem sırasında yaşa göre anemik olarak değerlendirilen hastaların anemik dönemde yapılan ekokardiyografik incelemelerinde zaman içindeki ekokardiyografi bulguları

karşılaştırıldığında EF ve FK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). 7-İzleminde ateş, pnömoni, trombüs gibi komplikasyonlar gelişen hastaların EF, FK, mitral E-velocity, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity, triküspit E/A değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Özellikle uzun süreli izlemde tedavinin 12-24. ayında en düşük sistol ve diyastolik fonksiyonlara sahip 20 olgunun 8'inin (%40) pnömoni geçirdiği ve bu olguların EF ve FK (EF:67.7±7.5, FK:35.8±5.9) değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır.

8-Relaps gelişen hastaların ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında EF ve FK değerleri açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Mitral E-velocity, mitral A-velocity, mitral E/A, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde, triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

9-Tedavi sürecinde veya sonrasında kaybedilen hastaların ekokardiyografi bulgularına bakıldığında EF, FK, mitral E-velocity, mitral A-velocity, mitral E/A, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde ve triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

10-Tedavide 550 mg/m<sup>2</sup> altında ve üzerinde kümülatif antrasiklin alan hasta grupları karşılaştırıldığında EF, FK, mitral E-velocity, mitral A-velocity değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Mitral E/A, triküspit E-velocity, triküspit A-velocity değerlerinde ve triküspit E/A oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

11-Tüm lösemili olgular DSÖ kardiyotoksisite evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre 1'de olan 5 hasta tespit edildi, bu hastaların 1'i tedavinin 3. ayında, 1'i tedavinin 6. ayında, 2'si 12. ayında, 1'i ise tedavinin 24. ayı sonrasında dayken toksisitesi tespit edildi. Evre 2'de olan 2 hasta saptandı; her iki hasta da tedavinin 24. ayı sonrasında daydı.

Semptomatik olan evre 3 ve evre 4 kardiyotoksisite grubuna dahil olan olgu saptanmamıştır.





## 7. ÖZET

Akut lösemiden kurtulan çocukların uzun dönem izlemlerindeki en büyük sorun, uygulanan kemoterapilere bağlı gelişen organ toksisitesidir. Özellikle antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyak etkilenme hastalar için en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kemoterapi protokollerinde ilaç yan etkilerinin değerlendirildiği DSÖ toksisite formunda, kardiyak etkilenme derecelendirilmesinde halen konvansiyonel ekokardiyografi gibi ucuz, ulaşılabilir, noninvaziv ve ventrikül fonksiyonlarını ölçebilen tetkikler kullanılmaktadır. Bu nedenle biz de kliniğimizde son on yılda tanı ve tedavi almış akut lösemili olguların, erken ve geç dönem antrasiklin toksisitesini değerlendirmek için farklı zamanlarda yapılan ekokardiyografik verilerini inceledik.

Çalışmamızda BFM protokolüne göre tedavi edilen 80 ALL'li, MRC protokolüne göre tedavi edilen 21 AML' li olgunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6, 12 ve 24. ay ve sonrası farklı zamanlarda yapılan ekokardiyografik verileri kaydedildi. Hastalar için risk faktörleri tanımlandığında relaps gelişen ve kaybedilen olgular ile tedavi sırasında pnömoni, sepsis ve anemi gelişen olgular olarak ayrıca değerlendirildi.

Yaptığımız bu çalışmada kemoterapi sürecinde ve kemoterapi bitiminin on yıl sonrasında sistolik ve diyastolik fonksiyonları gösteren parametreler ayrıntılı incelenmiştir. Erken dönemde ortaya çıkan hafif sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun 1. yıldan sonra belirgin hale geldiği ancak 2.yıldan sonra olguların çoğunda düzelme görüldüğü saptanmıştır. Tedavi sonrasındaki sistol ve diyastolik kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın AML'li olgularda, anemik, pnömoni geçiren ve relaps olgularında daha fazla olduğu saptanmıştır.

Araştırmamız, akut lösemili olguların uzun dönem izleminde toksisite evrelemedinde kullanılan standart ekokardiyografik incelemenin halen ilk sırada tercih edilebilecek ucuz ve noninvaziv bir tetkik olduğuna işaret etmektedir.



## 8. KAYNAKLAR

- 1) Pui, Ching-Hon, ed. Childhood leukemias. Cambridge University Press, 2012
- 2) Kaya, Zühre, et al. "Evaluation of renal function in Turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia." *Pediatric hematology and oncology* 24.4 (2007): 257-267.
- 3) Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742
- 4) Schrappe, Martin, et al. "Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90." *Blood* 95.11 (2000): 3310-3322.
- 5) Lanzkowsky, Philip, Jeffrey M. Lipton, and Jonathan D. Fish, eds. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. Academic Press, 2016.
- 6) Poplack DG: Acute lymphoblastic leukemia. *Principles and practice of pediatric oncology* (2<sup>nd</sup> ed) Pizzo PA, Poplack DG (ed), J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, S:431-483
- 7) Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:83
- 8) Ries, LA Gloeckler, et al. "Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995." Vol. NIH Pub. No:99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999
- 9) Seif, Alix E. "Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis." *Cancer genetics* 204.5 (2011): 227-244.
- 10) Falini, B., K. Maciejewski, and T. Weiss. "Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with

acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010; 115 (2): 206-214." *Blood* 115.18 (2010): 3776-3786

11) Pui, Ching-Hon, et al. "Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia." *Blood* 70.1 (1987): 247-253

12) Behm, F. G. "Morphologic and cytochemical characteristics of childhood lymphoblastic leukemia." *Hematology/oncology clinics of North America* 4.4 (1990): 715-741

13) Bennett, John M., et al. "Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group." *British journal of haematology* 33.4 (1976): 451-458

14) Imbach, Paul. "Acute Myelogenous Leukemia." *Pediatric Oncology*. Springer Berlin Heidelberg, 2006. 29-39

15) Neuman Manuela G., et al. "Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity." *Clinical biochemistry* 32.7 (1999): 519-536

16) Ewer MS. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Re Cardiol* 2010;7:564-75

17) Altena R, et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10:391-9

18) Kerkhove D., Paciolla I., Arpino G., Classification by Mechanisms of Cardiotoxicity, In: Lancellotti P, Gomez JLZ, Galderisi M, Anticancer Treatments and Cardiotoxicity (1st edition), Elsevier, 2017

19) Kerkhove D, et al. How to monitor cardiac toxicity: time is muscle!. *Heart* 2014;100:1208-17.

20) Lefrak EA, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*

1973;32:302-14.

21) Gille L, Nohl H. Analysis of the molecular mechanism of Adriamycin-induced cardiotoxicity. *Free Radical Biol Med* 1997;23:775-82.

22) Minotti G, et al. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res* 2001;61:8422-8.

23) Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis Jr HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-17.

24) Swain S, et al. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79

25) Billingham M, et al. Endomyocardial biopsy findings in Adriamycin-treated patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1976;17:281.

26) Cardinale D, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109:2749-54.

27) Harbeck N, Ewer MS, De Laurentiis M, Suter TM, Ewer SM. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Ann Oncol*. 2011;22:1250-1258.

28) Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3808- 3815.

29) Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising

strategies. *Br J Haematol.* 2005;131:561- 578.

30) Groarke, John D., and Anju Nohria. "Anthracycline Cardiotoxicity." (2015): 1946-1949.

31) Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

32) Ewer MS, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.

33) Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.

34) Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89:1287–1306.

35) Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22:263–302.

36) Madeddu, Clelia, et al. "Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy." *Journal of Cardiovascular Medicine* 17 (2016): S12-S18.

37) Conklin DJ, Haberzettl P, Jagatheesan G, et al. Glutathione S-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 285:136–148.

38) Akam-Venkata, Jyothsna, Vivian I. Franco, and Steven E. Lipshultz. "Late cardiotoxicity: issues for childhood cancer survivors." *Current treatment options in cardiovascular medicine* 18.7 (2016): 1-23.

- 39) Feijen, Elizabeth AM, et al. "Equivalence ratio for daunorubicin to doxorubicin in relation to late heart failure in survivors of childhood cancer." *Journal of Clinical Oncology* 33.32 (2015): 3774-3780.
- 40) Cheitlin, M. D., W. F. Armstrong, and G. R. Aurigemma. "Guideline update for the clinical application of echocardiography: A report of the American College of Cardiology, American Heart Association task force on practice guidelines." *J Am Soc Echocardiography* 16 (2003): 1091-110.
- 41) Lai, Wyman W., et al. "Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography* 19.12 (2006): 1413-1430.
- 42) Kocak, Ulker, et al. "ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia—experience of a single center." *Pediatric hematology and oncology* 29.2 (2012): 130-140.
- 43) Mulrooney, Daniel A., 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* 339 (2009): b4606.
- 44) Haddy, Theresa B., Revonda B. Mosher, and Gregory H. Reaman. "Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia." *Clinical pediatrics* 48.6 (2009): 601-608.
- 45) Yildirim, Ayse, et al. "The utility of NT-proBNP and various echocardiographic methods in the determination of doxorubicin induced subclinical late cardiotoxicity." *Kardiol Pol* 71.1 (2013): 40-46.
- 46) Güçlü Pınarlı, F., et al. "Late cardiac evaluation of children with solid tumors after

anthracycline chemotherapy." *Pediatric blood & cancer* 44.4 (2005): 370-377.

47) Bayram, Cengiz, et al. "Evaluation of cardiotoxicity by tissue Doppler imaging in childhood leukemia survivors treated with low-dose anthracycline." *Pediatric cardiology* 36.4 (2015): 862-866.

48) Kocabaş, Abdullah, et al. "Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles." *Pediatric cardiology* 35.1 (2014): 82-88.

49) Agha, Hala, et al. "Early Ventricular Dysfunction After Anthracycline Chemotherapy in Children." *Pediatric cardiology* 37.3 (2016): 537-544.

50) Thavendiranathan, Paaladinesh, et al. "Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review." *Journal of the American College of Cardiology* 63.25 (2014): 2751-2768.

51) Lipshultz, Steven E., et al. "Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer." *Nature reviews Clinical oncology* 10.12 (2013): 697-710.

52) Ganame, Javier, et al. "Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children." *The American journal of cardiology* 99.7 (2007): 974-977.

53) Abosoudah, Ibraheem, et al. "Echocardiographic surveillance for asymptomatic late-onset anthracycline cardiomyopathy in childhood cancer survivors." *Pediatric blood & cancer* 57.3 (2011): 467-472.

54) Orgel, Etan, et al. "Early cardiac outcomes following contemporary treatment for childhood acute myeloid leukemia: a North American perspective." *Pediatric blood & cancer* 60.9 (2013): 1528-1533.



55) Basu, Sonali, et al. "Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography." *Pediatric Critical Care Medicine* 13.3 (2012): 259-264.

56) Temming, Petra, et al. "Prevalence and predictors of anthracycline cardiotoxicity in children treated for acute myeloid leukaemia: retrospective cohort study in a single centre in the United Kingdom." *Pediatric blood & cancer* 56.4 (2011): 625-630.



tani	taniHb	taniEKOtarikh	taniEKOdoz	taniEF	taniFK	mitralEVEL	mitralAVEL	mitrevelaveID	trikuspitEVEL	trikuspitAVEL	trievelaveID
ALL	9,72	12.12.2011	0	82,00	50,00	1,23	0,76	1,62	1,00	0,63	1,59
ALL	6,15	04.03.2011	0	85,00	53,00	1,52	0,71	2,14	1,03	0,45	2,29
ALL	7,84	31.07.2015	0	65,00	34,00	1,11	0,75	1,48	0,77	0,48	1,60
ALL	9,00	16.06.2015	0	79,00	48,00	1,34	0,89	1,51	1,38	0,89	1,55
ALL	5,20	01.11.2005	0	74,00	41,00	1,15	0,80	1,44	1,01	0,47	2,15
ALL	9,90	08.11.2010	30	80,00	47,00	1,07	0,76	1,41	0,99	0,56	1,77
ALL	4,82	10.02.2011	0	80,00	47,00	1,38	1,52	0,91	1,05	0,66	1,59
ALL	6,72	08.12.2010	0	83,00	50,00	1,45	0,63	2,30	1,23	0,53	2,32
ALL	10,60	01.12.2008	0	62,00	32,00	0,96	0,79	1,22	0,82	0,61	1,34
ALL	8,80	26.02.2009	0	74,00	41,00	0,86	0,58	1,48	0,74	0,60	1,23
ALL	9,99	13.12.2007	0	82,00	49,00	1,18	0,76	1,55	0,76	0,49	1,55
ALL	6,40	06.04.2010	0	72,00	48,00	1,13	0,72	1,57	1,07	0,74	1,45
ALL	6,20	13.05.2008	66	69,00	38,00	0,85	0,63	1,35	0,81	0,66	1,23
ALL	6,00	19.01.2005	0	68,00	32,00	0,92	0,44	2,09	0,76	0,58	1,31
ALL	10,65	19.12.2014	0	75,00	42,00	1,25	0,78	1,60	1,00	0,67	1,49
ALL	8,63	26.12.2013	0	71,00	33,00	0,87	0,47	1,85	0,82	0,55	1,49
ALL	13,12	07.02.2012	0	67,00	55,00	0,87	0,58	1,50	0,78	0,54	1,44
ALL	7,87	22.03.2013	0	71,00	39,00	1,26	0,65	1,94	0,75	0,49	1,53
ALL	4,40	20.08.2014	0	73,00	41,00	1,23	0,56	2,20	1,14	0,56	2,04
ALL	7,50	15.10.2015	0	76,00	38,00	0,98	0,72	1,36	0,50	0,59	0,85
ALL	9,44	07.08.2008	0	69,00	31,00	1,38	0,78	1,77	0,78	0,48	1,63
ALL	9,30	19.08.2008	0	58,00	32,00	0,97	0,61	1,59	0,57	0,60	0,95
ALL	5,68	17.02.2012	0	79,00	47,00	1,27	0,80	1,59	1,16	0,65	1,78
ALL	8,14	16.09.2010	0	84,00	52,00	1,02	0,52	1,96	0,95	0,57	1,67
ALL	5,20	02.09.2015	0	79,00	46,00	1,10	0,91	1,21	1,20	0,90	1,33

tani	taniHb	taniEKOtarik	taniEKOdoz	taniEF	taniFK	mitralEVEL	mitralAVEL	mitrevelaveID	trikuspitEVEL	trikuspitAVEL	trievelaveID
ALL	9,20	16.09.2010	0	84,00	52,00	1,02	0,52	1,96	0,95	0,57	1,67
ALL	5,00	20.04.2011	0	78,00	46,00	1,29	0,85	1,52	1,00	0,65	1,54
ALL	6,50	28.07.2009	0	77,00	44,00	0,93	0,97	0,96	0,88	0,62	1,42
ALL	5,00	20.04.2011	0	78,00	46,00	1,29	0,85	1,52	1,00	0,65	1,54
ALL	9,50	22.10.2007	0	74,00	42,00	1,11	0,76	1,46	0,85	0,60	1,42
ALL	8,10	11.09.2012	0	72,00	35,00	1,34	0,70	1,91	1,01	0,72	1,40
ALL	5,74	27.05.2013	0	82,00	43,00	0,88	0,80	1,10	0,61	0,39	1,56
ALL	7,20	18.01.2008	0	75,00	43,00	1,07	0,45	2,38	0,77	0,37	2,08
ALL	4,41	15.06.2012	0	68,00	37,00	1,40	1,14	1,23	1,07	0,56	1,91
ALL	7,98	24.10.2013	0	73,00	41,00	1,11	0,59	1,88	0,79	0,40	1,98
ALL	13,70	19.08.2010	0	67,00	36,00	0,92	0,58	1,59	0,42	0,27	1,56
ALL	8,30	02.08.2006	0	69,00	38,00	1,25	1,05	1,19	1,03	0,85	1,21
ALL	10,11	06.05.2011	0	65,00	32,00	0,86	1,13	0,76	0,71	0,90	0,79
ALL	12,03	27.01.2012	0	66,00	35,00	1,43	0,76	1,88	1,14	0,51	2,24
ALL	7,60	28.07.2009	0	64,00	34,00	0,93	0,50	1,86	0,68	0,42	1,62
ALL	8,90	06.08.2009	0	76,00	43,00	0,82	0,71	1,15	0,53	0,43	1,23
ALL	11,90	24.01.2008	0	80,00	48,00	1,03	0,36	2,86	0,87	0,32	2,72
ALL	8,40	28.11.2013	0	78,00	46,00	1,13	0,68	1,66	0,63	0,42	1,50
ALL	8,60	16.08.2005	0	80,00	41,00	0,84	0,43	1,95	0,69	0,40	1,72
ALL	5,10	15.03.2016	0	72,00	40,00	1,01	0,85	1,19	1,06	0,93	1,14
ALL	5,41	11.04.2014	0	77,00	45,00	0,86	0,39	2,21	0,84	0,64	1,31
ALL	9,21	17.07.2010	0	78,00	46,00	1,21	0,73	1,66	0,96	0,56	1,71
ALL	7,95	09.07.2012	0	76,00	44,00	1,02	0,52	1,96	0,74	0,44	1,68
ALL	9,70	13.12.2006	0	72,00	40,00	1,54	0,60	2,57	0,78	0,45	1,73
ALL	8,38	24.11.2010	0	66,00	35,00	1,07	0,80	1,34	1,12	0,94	1,19

tani	taniHb	taniEKOtarikh	taniEKOdoz	taniEF	taniFK	mitralEVEL	mitralAVEL	mitrevelaveID	trikuspitEVEL	trikuspitAVEL	trievelaveID
ALL	10,60	15.02.2013	0	87,00	57,00	1,13	0,76	1,49	0,98	0,63	1,56
ALL	9,86	12.06.2013	0	75,00	43,00	0,91	0,57	1,60	0,79	0,60	1,32
ALL	6,50	23.10.2009	0	79,00	47,00	0,84	0,71	1,18	0,65	0,43	1,51
ALL	7,94	09.09.2008	0	65,00	34,00	0,83	0,59	1,41	0,88	0,55	1,60
ALL	11,20	14.08.2015	0	71,00	39,00	1,30	0,75	1,73	1,35	0,96	1,41
ALL	10,70	17.04.2008	0	66,00	35,00	0,92	0,85	1,08	0,72	0,76	0,95
ALL	8,89	08.07.2008	0	66,00	36,00	0,96	0,59	1,63	0,61	0,41	1,49
ALL	11,90	15.09.2009	0	60,00	31,00	0,95	0,50	1,90	0,42	0,26	1,62
ALL	7,84	11.06.2007	0	69,00	38,00	1,36	0,60	2,27	1,16	0,78	1,49
ALL	8,05	31.05.2013	0	71,00	34,00	0,82	0,50	1,64	0,76	0,64	1,19
ALL	12,30	19.11.2007	0	76,00	46,00	0,92	0,65	1,42	1,00	0,58	1,72
ALL	8,54	04.04.2008	0	70,00	38,00	1,23	0,71	1,73	0,81	0,46	1,76
ALL	5,50	17.09.2004	0	71,00	33,00	0,74	0,43	1,72	0,85	0,67	1,27
ALL	10,39	23.05.2014	0	69,00	38,00	0,82	0,58	1,41	0,73	0,67	1,09
ALL	8,72	01.12.2008	0	63,00	34,00	0,93	0,57	1,63	0,77	0,64	1,20
ALL	8,60	16.02.2009	0	75,00	43,00	0,79	0,50	1,58	0,62	0,58	1,07
ALL	10,30	06.11.2013	0	62,00	32,00	0,84	0,68	1,24	0,64	0,42	1,52
ALL	9,10	15.09.2009	0	70,00	42,00	0,93	0,53	1,75	0,56	0,62	0,90
ALL	6,12	06.06.2014	0	62,00	33,00	1,15	0,95	1,21	0,65	0,54	1,20
ALL	13,30	24.02.2009	0	73,00	42,00	0,82	0,66	1,24	0,84	0,46	1,83
ALL	9,90	15.02.2007	0	79,00	48,00	1,14	0,78	1,46	0,85	0,24	3,54
ALL	10,85	16.12.2013	0	78,00	46,00	1,13	0,78	1,45	1,00	0,55	1,82
ALL	6,96	24.12.2013	0	67,00	30,00	0,66	0,50	1,32	0,76	0,41	1,85
ALL	10,73	03.10.2013	0	66,00	36,00	1,16	0,71	1,63	0,67	0,48	1,40
ALL	9,81	15.03.2011	0	77,00	43,00	1,25	0,54	2,31	1,35	0,40	3,38

tani	taniHb	taniEKOtarikh	taniEKOdoz	taniEF	taniFK	mitralEVEL	mitralAVEL	mitrevelaveID	trikuspitEVEL	trikuspitAVEL	trievelaveID
ALL	9,30	10.11.2006	0	66,00	35,00	1,12	0,71	1,58	0,94	0,76	1,24
ALL	11,10	11.11.2015	0	89,00	59,00	1,26	1,02	1,24	1,07	0,80	1,34
ALL	10,30	18.10.2011	0	87,00	45,00	1,07	0,71	1,51	0,75	0,59	1,27
ALL	5,30	07.07.2010	0	82,00	40,00	1,15	0,67	1,72	0,68	0,42	1,62
AML	7,65	02.05.2013	0	80,00	48,00	1,08	0,48	2,25	0,96	0,56	1,71
AML	10,33	28.11.2011	0	79,00	46,00	1,09	0,90	1,21	0,89	0,76	1,17
AML	11,70	06.11.2011	0	67,00	33,00	1,21	0,62	1,95	1,01	0,48	2,10
AML	4,45	27.04.2011	0	75,00	43,00	1,25	0,45	2,78	0,98	0,54	1,81
AML	11,07	01.11.2014	0	70,00	39,00	1,06	0,51	2,08	0,65	0,36	1,81
AML	6,13	18.08.2014	0	64,00	33,00	1,70	1,10	1,55	0,96	0,80	1,20
AML	9,86	14.10.2008	0	72,00	45,00	1,12	0,71	1,58	0,80	0,56	1,43
AML	6,90	21.04.2008	0	57,00	37,00	0,96	0,40	2,40	0,97	0,52	1,87
AML	9,21	06.02.2008	0	74,00	42,00	1,00	0,39	2,56	0,82	0,32	2,56
AML	9,55	29.08.2013	0	75,00	43,00	1,04	0,43	2,42	0,74	0,54	1,37
AML	8,58	02.10.2014	0	80,00	47,00	1,43	1,22	1,17	1,03	0,95	1,08
AML	5,37	09.10.2013	0	77,00	44,00	1,44	0,82	1,76	0,86	0,38	2,26
AML	6,60	26.06.2015	0	76,00	45,00	1,34	0,94	1,43	1,25	0,94	1,33
AML	7,70	14.01.2014	0	72,00	34,00	0,94	0,46	2,04	0,84	0,41	2,05
AML	5,60	25.10.2010	0	73,00	41,00	1,42	0,80	1,78	0,99	0,60	1,65
AML	7,10	23.08.2006	0	65,00	35,00	1,61	1,00	1,61	0,83	0,63	1,32
AML	7,60	08.02.2013	0	64,00	33,00	1,60	0,92	1,74	1,26	0,79	1,59
AML	7,10	14.10.2005	0	87,00	56,00	1,14	0,60	1,90	0,78	0,40	1,95
AML	7,20	30.11.2012	0	72,00	40,00	0,82	0,56	1,46	0,52	0,30	1,73
AML	6,20	26.12.2008	0	65,00	35,00	0,90	0,53	1,70	0,76	0,59	1,29
AML	3,50	07.08.2006	0	76,00	44,00	1,47	0,94	1,56	1,03	0,83	1,24