

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KEMOTERAPİ ALMIŞ HASTALARDA GEÇ DÖNEM
KARDİYOTOKSİSİTENİN DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Munise ÇALIŞKAN

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2020**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KEMOTERAPİ ALMIŞ HASTALARDA GEÇ DÖNEM
KARDİYOTOKSİSİTENİN DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Munise ÇALIŞKAN

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özcan BÖR**

**ESKİŞEHİR
2020**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Munise Çalışkan'a ait "Kemoterapi Almış Hastalarda Geç Dönem Kardiyotoksisitenin Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Özcan BÖR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Melike Sezgin EVİM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında büyük emek ve katkılarıyla yardımcı olan, değerli tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam Prof. Dr. Özcan BÖR'e, tez hazırlık aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Pelin KÖŞGER'e bütün destekleri için teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Çalışkan, M. Kemoterapi Almış Hastalarda Geç Dönem Kardiyotoksisitenin Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranının artmasıyla kemoterapiye sekonder gelişen yan etkiler önem kazanmıştır. Kemoterapide sık kullanılan antrasiklinlerin en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Çalışmamızda kemoterapi almış hastalarda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi (DDE) yöntemleri kullanılarak, antrasiklinlerin geç dönem kronik kardiyotoksisitesinin araştırılması planlandı. Antrasiklin kullanılan 50 hasta (23 erkek, 27 kız, ortalama yaş 11.6 ± 3.9 yıl) ve kontrol grubu olarak 40 sağlıklı çocuk (17 erkek, 23 kız, ortalama 11.6 ± 3.6 yıl) çalışmaya alındı. Cinsiyet, yaş, kilo, boy ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Hastalar aldığı antrasiklin dozuna göre 3 gruba ayrıldı (Grup I'de $100-200 \text{ mg/m}^2$, grup II'de $201-299 \text{ mg/m}^2$, grup III'te $\geq 300 \text{ mg/m}^2$). 2 boyutlu, M mode ekokardiyografi (EKO) ve doku Doppler ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyon değerlendirmesi yapılan grupların sonuçları karşılaştırıldı. Konvansiyonel EKO sonuçları hasta-kontrol grubu ve subgruplar arasında benzer bulundu ($p > 0.05$). Septal mitral anulustan ölçülen doku Doppler ekokardiyografi sonuçlarında; hasta grubunda kontrol grubuna göre izovolümik gevşeme zamanı daha uzun (55.82 ± 12.05 'e karşı 50.15 ± 7.85 , $p:0.037$), miyokard performans indeksi (MPI) (0.38 ± 0.05 'e karşı 0.35 ± 0.03 , $p:0.007$) anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Subgruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında grup III'ün ($>300 \text{ mg/m}^2$) septal MPI değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p=0.048$), grup I ve II'nin MPI değerleri kontrol grubuyla benzer görüldü. Sonuç olarak; 300 mg/m^2 üzerindeki antrasiklin dozunun kardiyotoksisite gelişiminde bir risk faktörü olduğu, konvansiyonel EKO bulguları normal görülmüşken, DDE'nin kronik antrasiklin kardiyotoksisitesini göstermede duyarlı bir yöntem olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Antrasiklin kardiyotoksisitesi, doku Doppler ekokardiyografi (DDE), miyokard performans indeksi (MPI)

ABSTRACT

Çalışkan, M. Evaluation of Late Cardiotoxicity with Tissue Doppler Echocardiography in Chemotherapy Patients. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Eskişehir, 2020. Improvement in long-term survival in patients with cancer has led to the need for monitorization of chemotherapy-related morbidity and mortality. Anthracycline is one of the most commonly used chemotherapy drugs with solid and hematologic tumors and cardiotoxicity is the most serious side effect of anthracycline. The aim of this study was to evaluate the chronic anthracycline cardiotoxicity using conventional and tissue Doppler echocardiography (TDI) methods. We enrolled 50 patients (23 males, 27 females, mean age 11.6 ± 3.9 years) who received anthracycline, and 40 healthy control subjects (17 males, 23 females, mean age 11.6 ± 3.6 years). Gender, age, weight, height and body mass index showed no istatistical difference between the groups ($p>0.05$). The cumulative doses of anthracyclines were 100-200 mg/m^2 in group I, 201-299 mg/m^2 in group II, and ≥ 300 mg/m^2 in group III. The results of two-dimensional, M mode echocardiography and tissue Doppler echocardiography were compared. Conventional echocardiography results were similar between patient-control group and subgroups ($p>0.05$). Tissue Doppler echocardiography measured from septal mitral annulus; isovolumic relaxation time was significantly longer (55.82 ± 12.05 vs 50.15 ± 7.85 , $p=0.037$) and myocardial performance index (MPI) was significantly higher (0.38 ± 0.05 vs 0.35 ± 0.03 , $p=0.007$) in the patient group than the control group. When subgroups and control groups were compared, septal MPI value of group III (>300 mg/m^2) was significantly higher than the control group ($p=0.048$), and MPI values of groups I and II were similar with the control group. As a result; anthracycline dose above 300 mg/m^2 was a risk factor for the development of cardiotoxicity, and TDI was a sensitive method to detect late anthracycline cardiotoxicity in the early period.

Key Words: Anthracycline cardiotoxicity, tissue Doppler echocardiography (TDI), myocardial performance index (MPI)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lösemiler	4
2.1.1. Etiyopatogenez	4
2.1.2. Morfolojik Sınıflandırma	6
2.1.3. Prognostik Faktörler	7
2.1.4. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi	8
2.2. Kemoterapinin Yan Etkileri	10
2.2.1. Erken Dönem Yan Etkiler	10
2.2.2. Geç Dönem Yan Etkiler	12
2.3. Antrasiklin Grubu Antineoplastik İlaçlar	16
2.3.1. Antrasiklin Kardiyotoksisitesi Risk Faktörleri	18
2.3.2. Antrasiklin Kardiyotoksisitenin Sınıflandırılması	21
2.3.3. Antrasiklin Kardiyotoksisite Patogenezi	24
2.3.4. Kardiyotoksisite Tanısında Kullanılan Yöntemler	29
2.3.5. Kardiyotoksisiteyi Önleme Stratejileri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

A'	Geç diyastolik dalga
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ANT	Antrasiklin
Ao	Aort çapı
ATP	Adenozin trifosfat
DDE	Doku Doppler ekokardiyografi
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
E'	Erken diyastolik dalga
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
FAB	French-American-British
HRG	Yüksek risk grubu
IRG	Orta risk grubu
IVGZ	İzovolümetrik gevşeme zamanı
IVKZ	İzovolümetrik kasılma zamanı
IVSd	İnterventriküler septum diyastolik çapı
IVSs	İnterventriküler septum sistolik çapı
KF	Kısalma fraksiyonu
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
La	Sol atriyum çapı
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVIDd	Sol ventrikül diyastolik çapı
LVIDs	Sol ventrikül sistolik çapı
LVDmass	Sol ventrikül diyastolik kütlesi
LVPWd	Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
LVPWs	Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
mapse	Mitral anüler düzlem sistolik yer değişimi
PWD	Pulse wave doppler
rvedd	Sağ ventrikül enddiastolik çapı

SRG	Standart risk grubu
tapse	Triküspit anüler düzlem sistolik yer değişimi
Top	Topoizomeraz



ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin'in yapıları	17
2.2. Kemoterapi kardiyotoksisitesi ile ilişkili risk faktörleri	19
2.3. a. Antrasiklinlerin antitümör etkileri, b. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite mekanizmaları	26
2.4. Antrasiklin kardiyotoksisitesi ilişkili hipotezler	27
4.1. Hasta ve kontrol grubu arasındaki izovolümetrik gevşeme zamanları	45
4.2. Çalışma grubu ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri	49
4.3. Grupların miyokardiyal performans indeksleri	50

TABLolar

	Sayfa
2.1. Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama	3
2.2. Akut lenfoblastik lösemilerin FAB sınıflandırmasına göre tipleri	6
2.3. İmmünolojik özelliklerine göre ALL alt grupları	7
2.4. Risk gruplarına göre sınıflama	8
2.5. ALL tedavisi	9
2.6. Antrasiklinlerin antitümör etki mekanizmaları	18
2.7. Dünya Sağlık Örgütü Kardiyak Toksisite Kriterleri	24
2.8. Kemoterapiye bağlı oluşan kardiyotoksisite sınıflaması	25
4.1. Çalışma ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması	40
4.2. Grup I, II ve III'ün klinik parametreleri ve aldıkları antrasiklin dozları	41
4.3. Hasta ve kontrol gruplarının 2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması	42
4.4. Grupların 2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması	43
4.5. Pulse Wave Doppler transmitral akım ve mitral septal anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması	44
4.6. Gruplar arasında PW Doppler transmitral akım ve mitral septal anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması	46
4.7. Triküspit lateral anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması	47
4.8. Gruplar arasında triküspit lateral anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması	48
4.9. Hasta ve kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri	48
4.10. Gruplar arasında miyokard performans indeksi karşılaştırmaları	49

1. GİRİŞ

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde etkili kemoterapi ilaçlarının geliştirilmesi, radyoterapi, cerrahi ve destek tedaviler ile birlikte sağ kalım önemli oranda artmıştır. Kemoterapi ve radyoterapiye ikincil gelişen yan etkiler önem kazanmıştır (1). Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında, normal popülasyona göre konjestif kalp yetersizliği (KKY), koroner arter hastalığı, sekonder maligniteler, nörokognitif bozukluklar, serebrovasküler olaylar ve böbrek yetmezliği daha sık görülür (2). Antrasiklinlerin kardiyovasküler toksisitesi, kemoterapinin önemli yan etkilerinden biridir (3-5).

Antitümör antibiyotik grubundan olan antrasiklin (ANT) grubu ilaçlar hematolojik ve solid kanserlerin tedavisinde 1970'li yıllardan bu yana başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (6-8). Antrasiklinler, şu ana kadar keşfedilmiş en etkili kemoterapötiklerdendir. En sık kullanılan antrasiklinler; adriyamisin (doksorubisin), daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur (9).

Kardiyotoksosite antrasiklinlerin en ciddi yan etkisidir (10, 11). Antrasiklin tedavisi alan hastaların 20 yıl içindeki takiplerinde klinik kalp yetersizliği görülme oranı yaklaşık %2'dir, izlem süresi uzadıkça bu oran artmaktadır (12). Bu yan etkiler akut dönemde ritim bozuklukları olarak görülürken daha geç dönemlerde ise kalp yetersizliği ve dilate kardiyomiopati ile karşımıza çıkmaktadır (13). Antrasiklin tedavisine bağlı gelişen kardiyotoksosite akut, subakut veya geç dönemde görülebilmektedir (14). Akut ve subakut toksisite, ilaçları alırken veya ilaç alımını izleyen ilk birkaç hafta içinde gelişen kardiyotoksitedir. Geç dönem kardiyotoksosite ise tedavinin tamamlanmasından en az bir yıl sonra ortaya çıkar. Antrasiklin tedavisinden sonra kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilendiği, sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir. Bu bozulma konjestif kalp yetersizliği kliniği gösterebileceği gibi asemptomatik de kalabilir (15). Antrasiklin kardiyotoksisitesi risk faktörleri arasında; artmış kümülatif doz, kemoterapinin üstünden geçen sürenin uzun olması, eş zamanlı radyoterapi-kemoterapi alma, küçük yaşta kemoterapi alma, kız cinsiyet, eşlik eden hastalıklar bulunmaktadır (16). Antrasiklin toksisitesi ile ilişkili en önemli risk faktörü artan kümülatif dozdur (17, 18). Çocuklar antrasiklin toksisitesine erişkinlere oranla, beklenen yaşam süresinin daha uzun olması ve miyokardiyal büyümenin etkilenmesi nedeniyle daha duyarlıdır (19, 20).

Kardiyotoksik etkileri belirlemede kullanılan en yaygın yöntem ekokardiyografik değerlendirmedir. Ekokardiyografi (EKO) ile antrasiklin tedavisine bağlı sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları saptanabilir. Ancak kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken döneminde konvansiyonel ekokardiyografinin duyarlılığı düşüktür. Doku Doppler ekokardiyografi (DDE) ise miyokard hareketlerini direkt değerlendirilebilmekte, bölgesel veya global, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluklarını konvansiyonel ekokardiyografi tekniklerine göre daha erken tespit edilebilmektedir (21, 22).

Çalışmamızın amacı antrasiklin grubu kemoterapötik almış hastalarda geç dönem kardiyotoksitenin konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi, antrasiklin toksisitesinin etkilerini göstermede önemli olan parametreleri saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Yoğun kemoterapi şemalarının kullanılması, radyoterapi ve cerrahi ile birlikte çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranı önemli ölçüde artmıştır (23). Bunların yanında bu başarıda antimikrobiyal ajanlarla enfeksiyona bağlı ölümlerin azaltılması, kan ve kan ürünleri, hematopoetik büyüme faktörleri ve total parantral beslenme ile destek tedavileri ve yoğun bakım olanaklarının geliştirilmesinin de katkısı olmuştur. Bu şekilde kanserden kurtulan çocuklarda olaysız sağ kalım süresi artmış ve tedavinin geç dönem komplikasyonları önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (24, 25).

Çocukluk çağının en sık görülen maligniteleri; lösemiler, santral sinir sistemi tümörleri, lenfomalar, nöroblastom, Wilms tümörüdür (26). Lösemiler çocukluk çağının en sık görülen malignensileridir. Çocukluk çağı kanserlerinin %30-35'ini oluşturmaktadır (27). Ülkemizde 2002-2008 yılları arasındaki verilere göre çocukluk çağı kanserlerinin %31,3'ünü lösemiler, lösemilerin %79,8'ini ise akut lenfoblastik lösemiler (ALL) oluşturmaktadır (28). Hematopoetik hücrelerdeki bozuklukların yol açtığı kontrolsüz ve aşırı klonal hücre proliferasyonu sonucu ortaya çıkmaktadırlar (29). Çocukluk çağı lösemileri hastalığın seyrindeki süreye göre akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir (30) (Tablo 2.1). Akut lösemiler aniden ortaya çıkıp, hızlı ilerlerken, kronik lösemiler yavaş ilerler ve yıllar sonra ortaya çıkarlar. Akut lösemide immatür öncü hücreler hakimken, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanları daha fazladır. Hastalığı oluşturan öncül hücrelerin tipine göre de lenfoid ve miyeloid olarak adlandırılırlar (31).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama (30)

Akut Lösemiler (%97)	Kronik Lösemiler (%3)
<ul style="list-style-type: none"> • Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) %75-80 • Akut miyeloid lösemi %15-20 • Akut indiferansiye lösemi <%0,5 • Akut karışık hücreli lösemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi • Jüvenil miyelomonositik lösemi

2.1. Akut Lösemiler

Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemi, akut lösemilerin de yaklaşık %75-80'i akut lenfoblastik lösemidir. Akut miyeloblastik lösemi %15-20 oranında görülür (32). Akut indifferansiye lösemi ise çok nadirdir (<%0,5) (30). Akut lösemiler, normal lenfoid veya miyeloid ana hücrelerin hematopoezin belli bir evresinde duraklaması ve klonal proliferasyonu sonucu oluşan malign bir hastalık grubudur (29). Bu çoğalan farklılaşmamış hücrelere blast denir. Blast sayısının %25'i geçmesi lösemi tanısı koydurur (30).

Blastlar kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemnin klinik semptom ve bulgularının oluşmasına yol açmaktadır (33). Kemik iliği tutulduğunda anemi, nötropeni, trombositopeni oluşur, bunlara bağlı klinik yakınmalar gelişir. Anemiye bağlı solukluk, yorgunluk, taşikardi, nefes darlığı; nötropeniye bağlı ateş, oral mukozitler, enfeksiyonlar; trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, ekimoz ve kanamalar görülür. Santral sinir sistemi tutulumu varlığında; intrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrısı, kusma, papil ödem; parankimal tutulumu bağlı hemiparezi, konvülsiyonlar, serebellar tutulum, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi gibi fokal nörolojik bulgular görülebilir. Ayrıca kemik ve eklem tutulumu, testis, göz, cilt, tükürük bezleri tutulumlarına bağlı semptomlar da görülebilir (34, 35).

Fizik muayenede; kemik iliği tutulumuna bağlı; solukluk, peteşi, purpura, ekimozlar, nötropeniye bağlı enfeksiyon bulguları görülür. Kemik iliği dışı tutulumu bağlı; lenf düğümlerinde infiltrasyon ve buna bağlı lenfoadenomegali, karaciğer, dalak büyümesi, testiste ağrısız tek veya çift taraflı büyüme ve nörolojik bulguları içerir. Nadiren solunum sıkıntısı yaratacak kadar büyük mediastinal kitle de bulunabilir (34).

2.1.1. Etiyopatogenez

Çocukluk çağı akut lösemilerinin gelişiminden sorumlu olacak patojenik mekanizmalarla ilgili çeşitli hipotezler tanımlanmış olmasına rağmen, hala etiyojisi net olarak aydınlatılamamıştır (36). Lösemi patogeneğinde etkili olduğu düşünülen faktörler arasında; genetik faktörler, iyonize radyasyon, elektromanyetik dalgalar, kimyasal maddeler, ilaçlar, enfeksiyonlar ve immün yetersizlik sendromları bulunur (37).

Olguların çok az bir kısmının nedeni bilinmektedir. Ailevi olguların varlığı, ikizlerde görülme sıklığının yüksek olması, genetik instabilite sendromları ve genetik hastalıklar ilişkisinden genetik faktörlerin rolü olduğu anlaşılmaktadır. Trizomi 21, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, Schwachman-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, nörofibromatozis gibi genetik hastalıklarda akut lösemi sıklığı artmıştır (38). Genetik faktörlerle birlikte çevresel etmenler, viral enfeksiyonlar ve immün yetersizlikler de çocukluk çağı lösemilerinin gelişimindeki önemli faktörlerdendir (39). ALL etiolojisinde viral enfeksiyonların önemli rolü vardır. Epstein-Barr virüs; Burkitt, ALL-L3, Hodgkin lenfoma, nazofarengeal kanserler ile Human T lenfoblastik virüs 1 ve 2; erişkin T hücreli lösemi ile ilişkili bulunmuştur (40).

Çevresel faktörlerden olan iyonize radyasyon, başta akut miyeloblastik lösemi olmak üzere lösemi gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (41-43). Risk, radyasyonun dozu, maruz kalma süresi ve maruziyet sırasında kişinin yaşına bağlıdır (44). Düşük doz radyasyon ve toksik kimyasallara maruz kalma akut lösemi gelişimini kolaylaştırabilir. Gebelikte düşük dozlu radyasyona maruz kalma bu kişilerin çocuklarında lösemi riskini 1,5-2 kat artırmaktadır. Radyasyonun etiolojideki rolü İkinci Dünya Savaşı sırasında atılan atom bombaları sonucu hayatta kalanların izleminde 1/60 oranında lösemi gelişimi saptanmasıyla ortaya konulmuştur (45).

Aflatoksinler, aromatik aminler, arsenik, asbestoz, sigara, benzen, nikel, polisiklik hidrokarbonlar, pestisitler ve vinil klorit kanser etiolojisinde bilinen kimyasal ajanlardır. Benzen çocukluk çağı lösemi gelişimde en çok suçlanan kimyasaldır (46, 47). Birçok çalışma pestisit maruziyeti ile çocuklu çağı lösemileri arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir (48). Bazı çalışmalar pestisite maruz kalan fetüs ve çocukların erişkinlere kıyasla kanser için daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu yenidoğanların ve çocukların pestisitlerin kanserojen etkilerine daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (49).

Heterojen bir hastalık grubu olan ALL; blastların morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılır (50).

2.1.2. Morfolojik Sınıflandırma

a) Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırması:

Blastların görünüş özelliklerine göre, FAB çalışma grubunun oluşturduğu sınıflandırma kullanılmaktadır. Lenfoblastlar özelliklerine göre 3 gruba ayrılmaktadır. FAB sınıflandırmasına göre çocukluk çağı ALL'lerinin % 85'i L1, % 14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine sahiptir (51) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Akut lenfoblastik lösemilerin FAB sınıflandırmasına göre tipleri (51)

Sitoloji	L1: %85	L2: %14	L3: %1
Hücre boyutu	Küçük hücreler baskın	Heterojen	Büyük homojen hücreler
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Konturları düzgün, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	Bir veya daha fazla, genellikle büyük ve belirgin	Bir veya daha fazla, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, genellikle büyük	Orta derecede büyük
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu

b) İmmünolojik sınıflandırma:

İmmünolojik sınıflama; lenfositlerin yüzeylerinde ve sitoplazmasında bulunan Cluster of Diferantiation (CD) olarak adlandırılan lenfoid farklılaşma antijenlerinin akım sitometri ile incelenmesine göre yapılmaktadır (38). İmmünolojik özelliklerine göre ALL alt tipleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir (52).

Tablo 2.3. İmmünolojik özelliklerine göre ALL alt grupları (52)

Alt tip	Markerlar	Görülme sıklığı
B hücreli prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, HLA-DR+, sIg±, yIg+	
Pre pre B (pro B) ALL	CD10-	%5
Erken pre B ALL (Common ALL)	CD10+	%63
Pre B ALL	CD10±, sIg+	%16
B hücreli ALL (Burkitt lösemi)	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, yIg+	%3
T hücre serisi	CD7+, sitoplazmik CD3+	
T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA DR-, TdT±	%12
Pre T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA DR±, TdT+	%1

sIg: sitoplazmik immünglobülin, yIg: yüzeyel immünglobülin. CD: cluster of diferantion

2.1.3. Prognostik Faktörler:

Akut lenfoblastik lösemide tanı anında değerlendirilen birçok klinik ve laboratuvar parametre prognozda rol oynamaktadır. Prognoza etki eden başlıca faktörler; yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, immünfenotip, kromozomal anormallikler, indüksiyon kemoterapisine erken cevap, tanıda santral sinir sistemi tutulumu olup olmamasıdır. Tedavi ve tedaviye yanıt risk faktörleri arasında öne çıkmıştır. Çeşitli sitogenetik ve moleküler özellikler, hem sınıflamalarda hem de risk gruplamasında ön sıraya yerleşmektedir (53).

ALL IC BFM 2009 protokolüne göre hastalar, standart risk grubu (SRG), orta risk grubu (IRG) ve yüksek risk grubu (HRG) olarak üç gruba ayrılmıştır (Tablo 2.4) (54).

Tablo 2.4. Risk gruplarına göre sınıflama (54)

SRG	<ul style="list-style-type: none"> • Tanı yaşının ≥ 1 veya < 6 olması • Tanı anı lökosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ • 8. gün periferik yaymada blast sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ • 15. günde minimal rezidüel hastalık $< \%0,1$ veya 15. günde kemik iliği blast yüzdesi $< \%25$ olması • 33. gün kemik iliği blast yüzdesinin $< \%5$ olması (Yukarıdaki tüm kriterleri karşılamalı)
HRG	<ul style="list-style-type: none"> • 15.gün kemik iliği blast yüzdesi $\geq \%25$ veya minimal rezidüel hastalık $> \%10$ olması • 8.gün periferik yaymada blast sayısının $> 1000/\text{mm}^3$ • 33. gün kemik iliği blast oranının $\geq \%5$ olması • t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) [MLL/AF4] • Hipodiploidi $\leq \%45$ (Yukarıdaki kriterlerden birini karşılamalı)
IRG	<ul style="list-style-type: none"> • Standart veya yüksek risk grubu kriterlerini karşılamayan hastalar

2.1.4. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalık grubudur; hastalığın fenotipine, genotipine ve risk grubuna göre farklı tedavi gerektirir. Tedavide birçok merkez ALL IC BFM 2009 protokolünü kullanmaktadır. Güncel ALL tedavisi remisyon induksiyonu ile başlar, konsolidasyon ve idame tedavileriyle devam eder (Tablo 2.5). Merkezi sinir sistemi profilaksisi ise tedaviyle birlikte başlayarak hastanın relaps riskine göre değişen süre ve yoğunlukta uygulanır (55, 56).

Tablo 2.5. ALL tedavisi:

-
1. Destek tedavisi
 2. Kemoterapi
 - a. Remisyon indüksiyonu
 - b. MSS profilaksi ve tedavisi
 - c. Konsolidasyon ve reindüksiyon
 - d. İdame
 3. Radyoterapi
 - a. MSS Profilaksisi ve Tedavisi
 4. Kemik İliği Transplantasyonu
-

Remisyon İndüksiyonu:

Remisyon indüksiyonunda amaç; başlangıçtaki lösemik hücre yükünün %99'dan fazlasını yok etmek ve normal hematopoezin tekrar başlamasını sağlamaktır (57). Remisyonadaki hastanın fizik muayenesi, periferik kan ve kemik iliği bulguları normaldir. Kemik iliğinde blast oranı %5'in altındadır. Bu tedavi döneminde hastaya, hemen hemen her zaman, bir glukokortikoid (prednizon, prednizolon veya deksametazon), vinkristin, asparaginaz ve/veya bir antrasiklin birlikte uygulanır (33, 35).

Hastaların indüksiyon tedavisine verdikleri erken cevabın prognoz açısından önemi büyüktür. Modern kemoterapi ve destek tedavisi ile hastaların %95-98'inde tam remisyon sağlanmaktadır. Erken cevabı yavaş olanlarda relaps riski, hızlı olanlardan çok daha fazladır (55).

Konsolidasyon ve Reindüksiyon Tedavisi:

Remisyon sağlanınca konsolidasyon tedavisine geçilir. Bu fazda uygulanan kemoterapötikler hastanın risk grubu ve protokolüne göre değişir (33).

İdame Tedavisi:

İdame tedavisinde amaç, relapsı önlemek için tedaviye devam etmektir. İdame tedavide oral olarak, günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat kullanılmaktadır (33).

2.2. Kemoterapinin Yan Etkileri

Sağ kalım oranı ve süresi uzadıkça tedavide kullanılan kemoterapötikler ve radyoterapi sonucu gelişen erken ve geç dönem yan etkiler giderek önem kazanmıştır. Bu ilaçların maksimum tedavi yararlarının yanı sıra komplikasyonlarının olmaması da önemlidir. Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi çeşitli sistemleri etkileyerek nörolojik, nörokognitif, endokrin, kardiyak, metabolik, kas-kemik, immünolojik, gastrointestinal yan etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenlerle kanser tedavisi alan ve tedavisini bitirmiş olan hastalar, tedaviye bağlı yan etkiler açısından periyodik olarak değerlendirilmeli ve yaşamlarının geri kalanını daha sağlıklı yaşayabilmeleri için erken ve gerekli multidisipliner tedavi yaklaşımlarında bulunulmalıdır (58).

2.2.1. Erken Dönem Yan Etkiler

Erken yan etkilerin ortaya çıkmasında; yaş, tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, tipi, eşlik eden hastalıkların varlığı, kemoterapiye hassasiyeti arttırabilen genetik polimorfizmlerin varlığı, hastanın beslenme durumu gibi hasta ve hastalığa ait özellikler önemlidir (59). Enfeksiyon, bulantı, kusma, tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, tromboz, allerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiflitis, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülziyonlar, nöropatiler, kardiyomiopati, pankreatit, ensefalopati tedavide görülebilecek erken komplikasyonlardır (59).

Tümör lizis sendromu: Ciddi metabolik bozukluklar ile karakterize onkolojik acil bir durumdur. Tipik olarak kemoterapi, radyoterapi veya kortikosteroid tedavisi alan lenfoproliferatif maligniteleri olan hastalarda görülür, ancak kendiliğinden de ortaya çıkabilir (60). Lösemik hücrelerin parçalanarak hücre içi elemanların dolaşıma geçmesi ve organ fonksiyon bozukluklarının gelişmesi ile kendini gösterir. Ürik asit ve kalsiyum fosfat tuzlarının böbrek tübüllerine çökmesi ile akut böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (61). Tümör yükü fazla olan hiperlökositozlu, yüksek serum laktat

dehidrojenaz düzeyi olan hastalarda tümör lizis sendromu gelişme riski daha fazladır (62). Önlem ve tedavisinde hidrasyon, diürez, sodyum bikarbonat, allopürinol tedavileri önemlidir (63). Akut böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda hemodiyaliz yapılmalıdır (64).

Hematolojik toksisite: Kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanması sonucu kemik iliğindeki üç hücre serisi etkilenir. Anemi, nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Nötropeni en yaygın hematolojik toksisitedir ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açar (65). Nötropenik ateş tablosu olan hastalarda genellikle enfeksiyon etkeni tespit edilememektedir. Bu nedenle bu hastalarda tüm kültürler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (66). Yoğun kemoterapi şemalarının kullanılmasına bağlı olarak Candida ve Aspergillus gibi mantar enfeksiyonlarının sıklığı artar. Bu hastalarda viral enfeksiyonlara sekonder pnömoni, hepatit, ensefalit gelişebilir. Nötropeni şiddeti arttıkça ve tedavi süresi uzadıkça fırsatçı enfeksiyon sıklığı da artmaktadır (55).

Koagülasyon bozuklukları: Hematolojik kanserlerde tromboza eğilim artmıştır. Bunun nedenleri arasında blastların sistin proteaz salgılayarak faktör X'u aktive etmesi, transmembran proteini eksprese ederek koagülasyon kaskadını başlatması bulunur. Bunun yanında endotel bütünlüğünün lösemik hücreler ve kemoterapiye bağlı olarak bozulması, tümör nekroz faktör-alfa ve interlökin 1 salınımının artması da tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca L-asparajinaz gibi ilaçlar da pıhtılaşma proteinlerinin sentezini bozarak tromboz ve kanamaya neden olmaktadır (67). Tromboz genellikle alt ekstremitelerde, santral sinir sisteminde veya subklavyen venlerde oluşur (68). Tedavide klasik heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, antikoagülan protein eksikliklerinde taze donmuş plazma, seçilmiş olgularda trombolitik tedavi kullanılabilir (67).

Tiflitis: Tiflitis, ileoçekal bölgenin etkilendiği, sağ alt kadranda ağrı, hassasiyet, karın distansiyonu, bulantı ve kusma ile bulgu veren akut nekrotizan enterokolit tablosudur. Bağırsak duvar ve mukozasında sitotoksik kemoterapötiklerin oluşturduğu hasar sonucu bu bölgeye bakteri veya fungusların yerleşmesi sonucu ortaya çıkar (69). Tanıda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Etkilenen bölgede bağırsak duvarında kalınlaşma ve mukozal ödem dikkati çeker. İleri evrede pnömozis intestinalis, batında serbest havaya rastlanabilir. Tedavi gecikirse

bağırsak duvar enfarktı, perforasyon, peritonit ve septik şok tablosu gelişebilir (70). Tedavide oral alım kesilir, intravenöz hidrasyon, anaerob mikroorganizmaları da kapsayacak geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlanır. Nadiren cerrahi gerekebilir (71).

Diğer erken komplikasyonlar: L-asparajinaz tedavisine bağlı hastaların yaklaşık %5-10'unda pankreatit görülmektedir (72). Kortikosteroidlere bağlı hipertansiyon, gastrit, gastrik kanama, hiperglisemi, miyopati, erken başlangıçlı osteonekroz, adrenal yetmezlik ve davranış problemleri görülebilmektedir (73, 74). Yüksek doz metotreksat, sitozin arabinozid ve antrasiklin tedavilerinden sonra mukozit ve özefajit gelişebilir. Uzamış nötropenili hastalarda perirektal apse görülebilir. Yüksek doz metotreksata bağlı hepatit, kortikosteroid ve L-asparajinaz sonrası tromboz gözlenebilir (75). Başta vinkristin olmak üzere kemoterapötiklere bağlı uygunsuz antidiüretik hormon sendromu da görülebilecek diğer bir komplikasyondur (76).

2.2.2. Geç Dönem Yan Etkiler

Hastanın yaşına, kanser tipine, takip süresine, genetik yatkınlığa ve kullanılan tedavi protokollerine göre geç yan etkiler de değişkenlik gösterebilmektedir. Geç yan etkiler arasında endokrinolojik, karaciğere ait sorunlar, kardiyak yan etkiler, böbrek problemleri, kemik problemleri, metabolik problemler, santral sinir sistemine ait problemler ve sekonder malignite gelişmesi sayılabilir (2, 77).

Endokrinolojik yan etkiler: Kanser tedavisi çocuklarda büyüme geriliği, tiroid disfonksiyonları, obezite, üreme disfonksiyonları ve gebelikte problemlere neden olabilmektedir. Büyüme hormonu eksikliği ve puberte prekoks en sık görülen endokrin komplikasyonlardır. Tedavide kullanılan kemoterapötikler, radyoterapi, kortikosteroid tedavisinin süresi ve dozu, enfeksiyonlar ve kötü beslenme büyüme olumsuz etkileyen diğer nedenlerdir (78). Kortikosteroidlere bağlı büyüme duraksaması geçici olup belli bir süre sonra büyüme yakalanarak bu açık genellikle kapatılır. Radyoterapiye bağlı büyüme geriliği ise, büyüme hormonu ve iskelet sistemini etkilediği için kalıcıdır. Radyasyonun büyüme üzerine etkisi küçük yaşta ve kız çocuklarda daha fazladır. Bu hastalarda büyüme hormonu kullanımı sekonder malignensilere neden olabileceği için tartışmalıdır. Primer hipotiroidizm özellikle baş-

boyun bölgesine 20 Gy'den fazla dozda radyoterapi alan hastalarda görülen önemli bir geç komplikasyondur (79).

Tedavinin sık görülen endokrin komplikasyonlarından biri de obezitedir. Kranial radyoterapi alanlarda ve kortikosteroid kullanımında obezite riski artmaktadır (78). Obezite etiolojisindeki nedenler içinde; büyüme hormonu eksikliği, leptine karşı duyarsızlaşma, radyoterapinin hipotalamus üzerindeki etkisi, steroidlere bağlı miyopati ve osteopati sonucu fiziksel immobilite bulunmaktadır (80). Ayrıca çocukluk çağı ALL sağ kalanlarında obezite ve insülin direncinin, serum osteopontin düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Nörolojik yan etkiler: Kemoterapi almış hastalar periferik nöropati ve inme başta olmak üzere nörolojik geç yan etkilerle karşı karşıyadır (82). L-Asparajinaz, koagülasyon faktörlerinin dengesini bozarak tromboza, daha nadir olarak da kanamaya eğilimi artırarak inmeye neden olabilir. Bu hastaların birçoğunda inme bulguları düzelirken bir kısmında tam düzelme sağlanamayabilir (82). Vinkristin kullanımı sonrası akut ve kronik dönemde periferik nöropati gelişebilir. Tedavisi bitmiş birçok hastada herhangi bir bulgu gözlenmezken, bazı hastalarda kalıcı ince ve kaba motor fonksiyonlarda bozukluklar tespit edilebilir (83). Sitozin arabinozid kullanımına bağlı akut serebellar disfonksiyon ve bunun geç dönem etkileri de diğer nörolojik komplikasyonlar arasında sayılabilir. Yüksek doz kranial radyoterapi alanlarda motor ve duyuşsal nörofizyolojik bozukluklar ve subaraknoid aralıkta genişleme tespit edilebilmektedir, ancak bu bozuklukların bir kısmı zaman içinde kendiliğinden düzelir (84).

Nörokognitif yan etkiler: Çocukluk çağında kanser tedavisi gören hastalarda uzun dönemde okul başarısı düşüklüğü, dikkat eksikliği, hafıza zayıflığı, okuma zorluğu, aritmetik yeteneklerde azalma, görsel algılama bozukluğu, mesleki ve sosyal sorunlar görülebilmektedir (85). Bununla birlikte bu çocukların genellikle konuşma ve dil becerileri korunmuştur. Özellikle kranial radyoterapi alanların büyük kısmında zihinsel fonksiyonlarda azalma dikkat çekmektedir, bu da genel yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Zihinsel fonksiyonlardaki bu azalma radyoterapi dozu ile doğrudan ilişkilidir. 12-18 Gy'lik dozlar daha az toksik iken, 24 Gy'lik doz daha toksiktir. 24 Gy'lik bir dozla IQ'da 10 puanlık bir düşüş olurken, 18 Gy'lik RT dozuyla 6 yıllık izlem boyunca yılda 4 IQ puanı düşüş izlenmiştir (86, 87). Zihinsel performans

düşüklüğü genellikle tedaviden yıllar sonra ortaya çıkar ve ilerleyici olma eğilimindedir. Bu nedenlerle yeni ALL protokollerinden kraniyal radyoterapi çıkarılmaya başlanmıştır, ancak yine de hastaların yaklaşık %20-30'da zihinsel sorunlar görülebilmektedir. Bu daha çok, yüksek doz sistemik metotreksata veya intratekal metotreksat, sitozin arabinozid ve kortikosteroid uygulamalarına bağlanmıştır. Bu hastalar nörokognitif açıdan aralıklarla değerlendirilmeli ve gerekli iyileştirme programlarına alınmalıdır (88). Bazı hastalarda dikkat eksikliklerini düzeltmek amacıyla uygulanan metilfenidattan olumlu sonuçlar alınmıştır (89).

Sekonder immün yetersizlik: Kemoterapi ilaçlarının etkisi ile tedavi bitiminden 6 ay ile 1 yıla kadar uzayabilen hümorale ve hücrel immün sistem bozuklukları meydana gelmektedir. Ancak bazı hastalarda daha uzun süren immün sistem baskılanması görülebilir (90). Yaş küçüldükçe, özellikle 5 yaş altında, bu baskılanma daha da belirgin olmaktadır. İmmün sistemdeki bu değişiklikler, kemoterapinin B lenfositler ve plazma hücrelerinde sayı ve fonksiyon bozukluğu yapması ile açıklanmaktadır. Hümorale bozukluk için aralıklı immünglobülin düzeylerine bakılması, düşüklük saptanması durumunda intravenöz immünglobülin uygulanması faydalı olmaktadır. Ayrıca tedavi kesiminden 2 ay sonraya kadar trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisine devam edilmeli, 6 ay sonra da daha önce yapılmış olan aşuların antikor titreleri ölçülerek koruyucu düzeyin altında antikor titresini bulunan enfeksiyon ajanlarına karşı tekrar aşılama başlatılmalıdır (91).

Kas-iskelet sistemiyle ilgili yan etkiler: Kasla ilgili yan etkiler kemoterapi sırasında veya uzun dönem geç yan etkiler olarak ortaya çıkabilmektedir. Tedaviden yıllar sonra bile azalmış kas gücü bulguları saptanabilir. Güç kaybı değişik kas gruplarında görülebilmektedir. RT almamış hastalarda kas etkilenmesi daha az olurken, kök hücre nakli için total vücut radyasyonu alanlarda etkilenme daha fazla olmaktadır. Hastaların kas gücü kaybı, aldıkları kemoterapötiklere göre değerlendirildiğinde kortikosteroidlerden sonra, en fazla güç kaybını L-asparajinin yaptığı gösterilmiştir (92). Steroidlere bağlı miyopati distal el ve ayak kaslarını etkiler ve genellikle orta ağırlıkta olur. Çalışmalar, ALL tedavisi almış olan hastaların uzun dönemde temel motor fonksiyonların büyük bölümünü gerçekleştirebildiklerini, ancak sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldıklarında motor yeterlilik ve mobilite açısından performans puanlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (93).

Kraniyal radyoterapi, yüksek doz kortikosteroid, metotreksat ve siklofosfamid kullanımı sonucu kemik demineralizasyonu ve özellikle kortikosteroid kullanımı sonucu avasküler nekroz kemoterapinin iki önemli kemik toksisitesidir (94). Kortikosteroidlerin osteoblast ve matür osteoklastlarda apoptoza neden olarak doğrudan kemik hasarı oluşturduğu, indirekt olarak da kemik iliğinin yağ içeriğini arttırarak yağ embolisi ve vasküler kompresyona neden oldukları düşünülmektedir (95). Ayrıca kemoterapi ve kranial radyoterapi sonucu ortaya çıkan büyüme hormonu eksikliği de osteoblast ve kondrositlerin proliferasyon ve fonksiyonunu direk olarak etkileyerek osteopeniye zemin hazırlar (96). Çalışmalar deksametazonun, prednizolona göre osteonekroz ve kırık oluşturma riskinin daha fazla olduğunu, bu etkinin özellikle erkek cinsiyette ve 10 yaş ve üstünde daha belirgin olduğunu göstermiştir (97).

Sekonder kanserler: Son 30 yıl içerisinde kanser hastalarında sağ kalım yeni gelişen tedaviler sayesinde artmıştır. Çocuk çağı kanserleri tedavisinde ilk amaç sağ kalımı arttırmak, ikinci amaç ise verilen tedaviye ikincil gelişebilecek toksisiteyi en aza indirmektir. İkincil kanserlerin gelişimini kemoterapi, radyoterapi, kişisel faktörler, genetik faktörler, çevresel faktörler etkiler. Kemoterapötik ajanlardan alkilleyiciler ve topoizomeraz inhibitörleri sekonder kanserlerle ilişkilendirilir (98). Radyoterapi sekonder kanserlere neden olabilmektedir. Küçük yaştaki çocuklar radyoterapiye daha hassastır. Sekonder kanserler radyoterapi dozundan etkilenir ve uygulanan hedef alanda sekonder kanser gelişimi sıktır. Kanser tedavisi alan hastaların izleminde sekonder kanser gelişme riski yüksektir, kanser hastaları gelişebilecek sekonder kanser riski açısından yakından takip edilmelidir (99-101).

Kardiyak yan etkiler: Antrasiklinler birçok kanser protokolünde bulunan ilaçlardır ve doz bağımlı kardiyotoksisiteye neden olurlar. Akut ve subakut etkileri ise doza bağımlı olmayıp, tedaviden hemen sonra görülür. Bunlar özgül olmayan elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, taşikardi ve atriyoventriküler bloklardır (102). Doksorubisin veya daunorubisinin kümülatif dozlarının $>300 \text{ mg/m}^2$ 'yi aşması durumunda, sol ventrikül disfonksiyonu başta olmak üzere kardiyotoksisite artmaktadır. Hipertansiyon, obezite, aktif olmayan yaşam, metabolik sendrom, 24 Gy veya daha fazla dozda kranial radyoterapi almış olmak kardiyomiyopati riskini daha da arttırır. Antrasiklinlere bağlı geç dönemde semptomatik aritmi, konjestif kalp

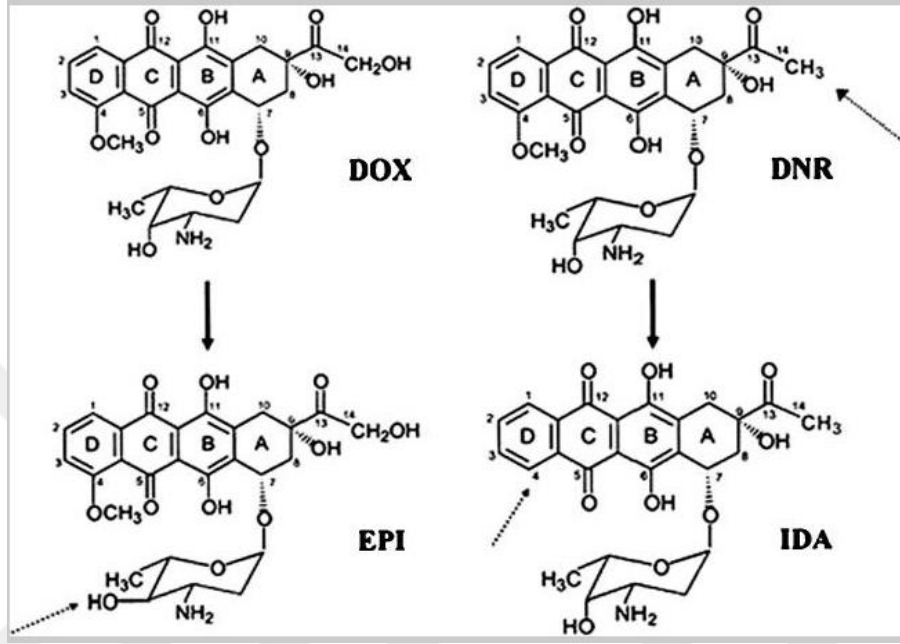
yetersizliği ve ani ölüm gelişme riski mevcuttur. ALL tedavisi almış olan hastaların %75'inde, tedavi bitiminden itibaren 1 ila 15 yıllık izlemleri süresince sol ventriküler ardyükünde ilerleyici artış, veya kontraktilitede azalma tespit edilmiştir. Bunun da en önemli belirleyicilerinin kümülatif antrasiklin dozu ve küçük yaş (<4 yaş) olduğu gösterilmiştir (3).

Diğer geç dönem komplikasyonlar: Siklofosamid tedavisine bağlı hemorajik sistit, metotreksat ve 6-merkaptopürin'e bağlı karaciğer fonksiyon bozuklukları, özellikle hepatit B ve C'nin tabloya eklenmesi ile birlikte karaciğer fibrozisi, sirotik değişiklikler ve hepatoma komplikasyon olarak gelişebilir (75). Fertilite bozuklukları bu hastalarda görülebilecek diğer bir tedavi komplikasyonudur. Siklofosamidin gonadotoksik etkisi vardır ancak günümüzde kullanılan kümülatif siklofosamid dozu (1-2 gr/m²) kalıcı gonadal hasar oluşturacak dozdan uzaktır. Kemik iliği nakline gidenlerde ve testis relapsı olup bu bölgeye radyoterapi alanlarda infertilite gelişme riski yüksektir (103). Kraniyospinal radyoterapi kız hastalarda over hasarı oluşturabilir. Bu nedenle bütün hastaların puberte boyunca Tanner evreleri ve folikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon, östradiol, testesteron düzeyleri yakın takip edilmelidir. Kemoterapi sonrası gelişebilecek diğer bir geç yan etkide dental problemlerdir. Diş enamel ve köklerinde gelişimsel defektler sonucunda diş köklerinde kısalama ve küntleşme, yetersiz kalsifikasyon, apekslerde erken kapanma, diş gelişiminde duraklama, mikrodonti ve enamel displazileri gelişebilir (104).

2.3. Antrasiklin Grubu Antineoplastik İlaçlar

Antrasiklinler; polisiklik, aromatik, kırmızı pigmentli antibiyotik grubu antineoplastik ilaçlardır. Antrasiklin grubu ilaçlar 1950'lerde, Streptomyces peucetius'tan daunorubisinin tanımlanması ile ortaya çıkmıştır (105). 1960'lı yıllarda, daunorubisin lösemi ve lenfomaların tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur (6). Ayrıca 1960'lı yıllarda bir daunorubisin türevi olarak, 14-hidroksidaunomisin veya adriyamisin (daha sonra doksorubisin olarak yeniden adlandırılacak) tanımlanmış ve etkili bir antitümör ajan olduğu gösterilmiştir (106). İlk araştırmalardan bu yana, antrasiklin grubu kemoterapötikler lösemi, lenfoma, meme kanseri, akciğer kanseri, multipl miyelom ve sarkom dahil olmak üzere çok çeşitli solid organ tümörlerinin ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılmıştır. Antrasiklinler, şimdiye kadar

keşfedilmiş en etkili kemoterapötiklerdendir. Antrasiklinler ile kanser tedavisinde büyük ilerlemeler sağlanmış ve sağ kalım oranları %50'lerden %80'lere yükselmiştir (107). En sık kullanılan antrasiklinler; doksorubisin (adriyamisin), daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur (9) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin'in yapıları

(108)

Antrasiklinler antitümör etkilerini hücre çoğalması sırasında, topoizomerez II'yi inhibe etme yoluyla deoksiribonükleik asit (DNA) baz çiftleri arasındaki bağlantıyı kesintiye uğratarak göstermektedirler (109). Hücre zarlarındaki iyon transportuna etki edip negatif iyon dengesini bozup hücre içi serbest radikallerin oluşumuna neden olarak hücre hasarı oluşturur. Bir hipoteze göre de adenozin trifosfat (ATP) üretiminin azalması sonucunda mitokondride protein yapımı azalır ve hücre içi oksidan stres artar. Antrasiklinler hücre içi demir ile kompleks oluşturarak serbest radikaller oluşumuna neden olur, sülfid bağı içeren peptidlerin tükenmesine, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına neden olur. Kardiyomiyositler yüksek düzeyde fosfolipid (kardiyolipin) içeren mitokondriden zengin olduğu için serbest radikal hasarına diğer sistemlere göre daha hassastır. Artan stres ve serbest radikaller; DNA, sarkomer, myofilamentlere etki ederek miyosit hasarlarına neden olur. Böylece doku

ve organ hasarı gelişerek sol ventrikül fonksiyonları bozulur (4, 110). Antrasiklinlerin antitümör mekanizmaları tablo 2.6'da özetlenmiştir (108).

Tablo 2.6. Antrasiklinlerin antitümör etki mekanizmaları (108)

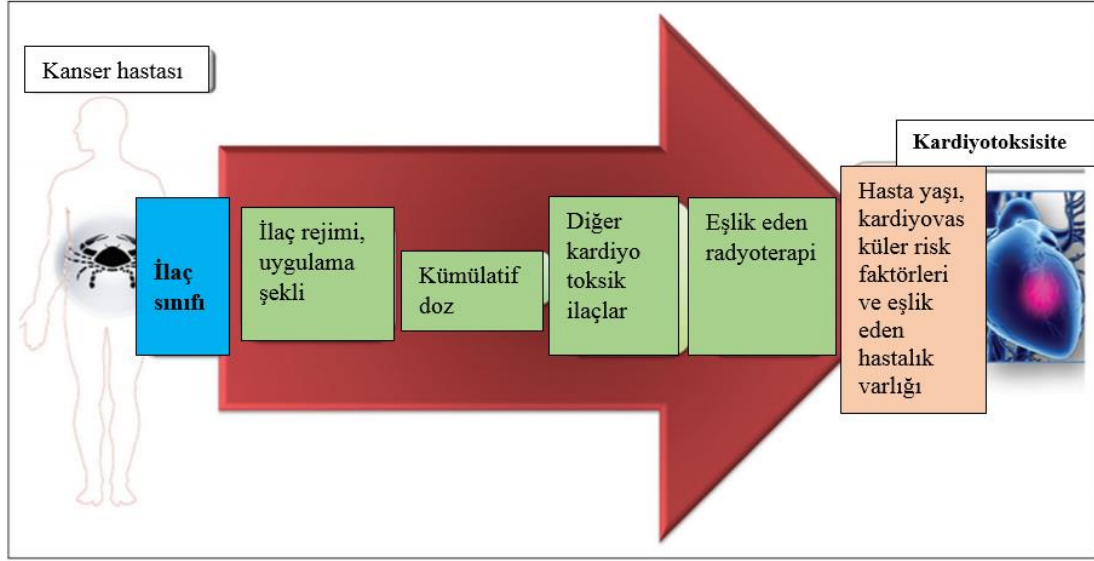
-
1. DNA yapısına girerek makromolekül sentezi inhibisyonu
 2. Serbest radikal üretimine yol açarak DNA hasarı yapması
 3. Hücre zarına direk toksik etkileri
 4. Topoizomeraz II enzim inhibisyonu
 5. DNA hasarı ve p53 geni aktivasyonu ile apoptozisi uyarması
-

Doksorubisin en etkili kemoterapötik ajanlardan biridir. Tedavi esnasında veya tedavi bittikten aylar veya yıllar sonra görülebilen kardiyotoksisite en önemli yan etkisidir (111). Aynı zamanda antrasiklinler bilinen en kardiyotoksik ilaçlardır. Antrasiklin toksisitesi ile ilişkili en önemli risk faktörü kümülatif dozdur. Çocuklar antrasiklin toksisitesine erişkinlere oranla, beklenen yaşam süresinin daha uzun olması ve miyokardiyal büyümenin etkilenmesi nedeniyle daha duyarlıdır (112).

Retrospektif bir çalışmada, doksorubisine bağlı konjestif kalp yetersizliği gelişme oranları, 400 mg/m² dozunda %5, 550 mg/m² dozunda %26 ve 700 mg/m² dozunda ise %48 olarak bulunmuştur (113). Farklı bir çalışmada ise 550 mg/m²'ye kadar dozlarda kardiyotoksisite insidansı %7.5 olarak bulunmuştur (10).

2.3.1. Antrasiklin Kardiyotoksisitesi Risk Faktörleri

Kardiyotoksisite ile ilişkili risk faktörleri hasta ve ilaç ile ilişkili faktörler olarak ikiye ayrılabilir (16) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kemoterapi kardiyotoksisitesi ile ilişkili risk faktörleri (114)

Hasta ile İlişkili Risk Faktörleri

Yaş: Küçük yaşta tedavi gören hastalar, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı daha duyarlıdırlar. 4 yaşından önceki ve 65 yaş üstü tedavi kalp fonksiyon bozukluğu için önemli bir risk faktörüdür (19).

Cinsiyet: Kızlar, aynı kümülatif dozu aldığı anda bile, erkeklerden önemli ölçüde daha büyük risk altındadır. Bu farkın altında yatan neden henüz bilinmemekle birlikte, cinsiyete özgü vücut yağ yüzdesinde farklılıklar neden olabilir (115).

Takip süresi: Antrasiklin tedavisinden sonraki takip süresi arttıkça kalp anormalliklerinin prevalansı ve şiddeti artar. Bu artış, yeni geç başlangıçlı kardiyak toksisite vakalarının ortaya çıkması ve önceden tespit edilmiş erken başlangıçlı kronik progresif kardiyomiyopatinin kötüleşmesi ile ilgili olabilir. ALL'li çocuklarda, sol ventrikül kontraktilitesi, doksorubisin tedavisinden sonra hemen azalır, ancak sonraki 6 yıl içinde normale döner. Bununla birlikte, 6 ila 14 yıl sonra, sol ventrikül kontraktilitesi belirgin şekilde azalır. Bu nedenle, yaşam boyu izlem önemlidir ve geç kardiyotoksisitenin önlenmesi, özellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalp yetersizliği riski taşıyan asemptomatik kişilerin sayısı arttıkça, araştırma önceliği olmalıdır. Kardiyak disfonksiyon riski altında açısından antasiklin kemoterapisi almış hastaların 6 yıldan daha uzun süre takibi gereklidir (116).

Genetik faktörler: Antrasiklin kullanımından sonra kardiyak toksisitesinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hastalar arasında değişkenliğin yüksek olması, genetik faktörlerin, antrasiklinin olası toksisitesini etkileyebileceğini göstermektedir (4). Demir metabolizmasını etkileyen mutasyonlar özellikle ilişkilidir. Aşırı demir alımını ve depolanmasını içeren genetik bir hastalık olan kalıtsal hemokromatozisi olan fareler, antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerine karşı diğer farelere göre daha duyarlıdır. Antrasiklin ile ilişkili kardiyak mitokondriyal DNA mutasyonları da kardiyotoksisiteye duyarlılığı artırır (4).

Eşlik eden hastalıklar: Diyabetes mellitus varlığı, karaciğer hastalığının bulunması, beslenme bozukluğu, eşlik eden hipertansiyon, özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü ile birlikte olan kalp hastalıklarının varlığı kardiyotoksisite riskini artırmaktadır (4).

İlaç ile İlişkili Risk Faktörleri

Kümülatif doz: Yüksek kümülatif antrasiklin dozu, kardiyak hasar için en iyi bilinen risk faktörüdür. 550 mg/m² veya daha yüksek dozlarda kardiyotoksisite riski, düşük kümülatif dozlardan beş kat daha yüksektir (17). 300 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif bir doksorubisin dozu, tedaviden 8 yıl sonra kardiyak fonksiyonlarda azalma için önemli bir risk faktörüdür (18). Von Hoff ve ark.'nın (10) 1979 yılında 4018 hasta kaydını retrospektif inceledikleri çalışmada ilacın neden olduğu konjestif kalp yetersizliği görülme sıklığı %2,2 olarak saptanmış ve bunun doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. 400 mg/m² doz alanlarda %3, 550 mg/m² alanlarda %7, 700 mg/m² antrasiklin alanlarda ise %18 sıklıkta konjestif kalp yetersizliği geliştiği saptanmıştır. Swain ve ark. (113) yaptıkları bir çalışmada, doksorubisin alan 630 hastanın 32'sinde konjestif kalp yetersizliği geliştiğini, hastaların yaklaşık %26'sının 550 mg/m²'lik antrasiklin dozu sonrası KKY geliştirdiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, güvenli bir antrasiklin dozu yoktur. Klinik olarak en düşük dozlarda bile kardiyak fonksiyon bozukluğu görülebilir (116).

Kümülatif doz azaltmak, kardiyotoksisiteyi azaltmak için basit bir çözüm gibi görünse de, kalbi korumak ile onkolojik etkinlik dengelenmeli, optimum kümülatif antrasiklin dozu belirlenmelidir (116, 117).

Yüksek tek doz bolus veya intavenöz bolus infüzyonlar: Antrasiklin kardiyotoksitesini azaltmak için uzun süreli infüzyon tedavisi önerilmiş ve bu uygulama randomize çalışmalar ile onaylanmadan önce standart hale gelmiştir. Daha sonraki çalışmalarla uzun vadeli kardiyotoksiteyi azaltmadaki etkinliği araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, yeni tanı konulan ALL hastalarında doksorubisinin bolus uygulaması ve uzun süreli infüzyon uygulanması karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (118). Ortanca 1.5 yıllık takip süresinden sonra, seri ekokardiyografik ölçümler, her iki grupta da, ortanca sol ventrikül kısalma fraksiyonunda ve sol ventrikül kontraktilitesinde belirgin bir düşüş göstermiştir. Bolus veya 6 saat sürekli infüzyonla antrasiklin almış çocuklarda, uzun süreli infüzyonun toksisiteyi anlamlı şekilde azaltmadığı gösterilmiştir (119). Ayrıca, uzun süreli infüzyon ek hastaneye yatış ve maliyet gerektirebilir, morbiditeyi arttırabilir, hastalara ve ailelere ek stres yaratabilir (118).

Eş zamanlı radyasyon ve diğer kemoterapötikler: Radyoterapi sıklıkla kanserli çocuklarda kemoterapi ile birlikte kullanılır. Radyoterapi, antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerini arttırabilir. Yüksek doz siklofosfamid, bleomisin, vinkristin ve trastuzumab dahil olmak üzere diğer antineoplastik ilaçlar da doksorubisin kardiyotoksitesini arttırabilir (19, 120).

Antrasiklin tipi: Lipozomal antrasiklinlerin kullanımı daha güvenlidir. Normal antrasiklinlerle karşılaştırıldığında lipozomal antrasiklinlerin yarılanma ömrü daha uzundur, plazmadan daha uzun sürede temizlenirler ve sirkülasyon süresi daha uzundur. Bu özellikleri sayesinde tümör hücrelerine daha düşük dozlarda, daha uzun süre etki ederler, böylece antitümör etkinliği korunurken kardiyotoksite yan etkisi azalmış olur (4, 121)

2.3.2. Antrasiklin Kardiyotoksitesinin Sınıflandırılması

Bu ilaçlar tarafından indüklenen kardiyotoksite, akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilir; kronik olan ayrıca erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılır (122).

Akut kardiyotoksite: Uygulama sırasında veya uygulamadan sonraki 24 saat içinde görülür. Supraventriküler taşikardi, spesifik olmayan ST segment veya T dalgası anormalliği, perikardiyal miyokardit sendromu veya akut sol ventrikül

yetmezliği olarak görülebilir (123). Toksisite tek doz antrasiklin verilmesinden sonra oluşabilmektedir; ancak günümüzde kullanılmakta olan tedavi protokollerinde sık karşılaşılmamaktadır. Çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve uzun süreli kardiyak fonksiyon bozukluğu oluşturmaz. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte; antrasiklinlere bağlı histamin ve katekolamin salınımı ile akut mastosit hasarına bağlı olduğu düşünölmektedir. Sinüs taşıkardisi en sık görölen ritim bozukluğu olup supraventriköler taşıkardi ve ventriköler ektopik atımlar görülebilir. Bu ritim bozuklukları genellikle ciddi klinik problem oluşturmaz. Nadiren, akut toksisite ile birlikte sol ventriköl yetmezliği, veya ölümcöl olabilen perikardit-miyokardit sendromu gelişebilmektedir (10, 124).

Subakut kardiyotoksisite: Uygulamadan birkaç gün ile birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir, akut sol kalp yetmezliği, miyokardit ve perikardit olarak görülebilir (125, 126).

Kronik kardiyotoksisite: Çocukluk yaşı grubunda antrasiklin tedavisi alan hastalarda geç dönem toksisite, akut kardiyotoksisiteye göre daha sık görülür ve önemli sağlık sorunları oluşturur. Tedavinin tamamlanmasından bir ile yirmi yıl sonra gelişebilir. Subakut dönemde kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişip düzelen hastalarda gelişebileceği gibi, erken dönemde kardiyak etkilenmesi olmayan hastaların da uzun süreli izlemlerinde geç dönem kardiyotoksisite gelişebilir. Bu nedenle akut ve subakut dönemde kardiyotoksisite saptanmamış hastalar da, uzun süreli izlemlerinde antrasiklin toksisitesi riski ve buna ikincil kardiyak morbidite ve mortaliteye sahiptirler (11).

Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite, çoğunlukla tedavinin ilk yılında gözlenir. Antrasiklin kemoterapisi bittikten sonra bile kalıcı ve ilerleyici olabilir. Erişkinlerde kronik dilate kardiyomiyopatiye, çocuklarda restriktif kardiyomiyopatiye dönüşebilmektedir (10).

Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite, kemoterapinin tamamlanmasından yıllar sonra ortaya çıkar. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin bu özel yönü, pediatrik malignitelerin erişkin sağ kalanları için özellikle önemlidir (127, 128).

Yetişkinlerde tipik olarak antrasiklin kemoterapisinden sonra kronik dilate kardiyomiyopati gelişirken, çocuklarda sıklıkla restriktif kardiyomiyopati görülür. Sol ventriköl fonksiyon bozukluğu; sol ventriköl sistolik performansı düşüklüğünden çok

sol ventrikül ardyük azalması ile ilişkilidir. Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile kalp yetersizliği, uzun süre izlenen bu popülasyonda artan bir şekilde tanınmaktadır (16).

Çocukluk yaş grubunda antrasiklin tedavisine sekonder gelişen geç dönem konjestif kalp yetersizliği, ventriküler aritmi ve ani ölümler tanımlanmıştır (129, 130). Geç dönem kardiyotoksisite ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Doksorubisin tedavisinin tamamlanmasından bir yıl sonra incelenen hastalarda, kliniğe yansımayan ekokardiyografik bozukluklar %26-53 sıklığında bulunmuştur (131). Lösemi ve solid tümör tedavisi alan 201 hastanın, tedavinin tamamlanmasından dört ile yirmi yıl sonra yapılan ekokardiyografilerinde, vakaların %18'inde sol ventrikül fonksiyonlarında azalma saptanmıştır (132). Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma, antrasiklin tedavisinden sonra geçen süre ile orantılı olarak artmaktadır (132).

Erken dönemde kliniğe yansımayan fonksiyon bozuklukları geç dönemde klinik olarak kardiyak dekompanasyon oluşturabilir, bu nedenle hastalar yakın takip edilmelidir. Lipshultz ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada 115 hastanın 5'inde, antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonraki 11 yıl içerisinde konjestif kalp yetersizliği saptamışlardır. Steinherz ve ark. (132) da 201 hastanın 9'unda geç başlangıçlı kalp yetersizliği saptamışlardır. Bu çalışmalarda konjestif kalp yetersizliği gelişen hastaların, konjestif kalp yetersizliği saptanmayan kanser hastalarına göre takip süresi daha uzun bulunmuştur. Ekokardiyografik anormalliklerin sıklığı ile izlem süresi arasında ilişki bulunmuştur. Antrasiklin grubu ilaçların uzun süreli yan etkilerini açıklayacak yeterli veri henüz yoktur. Erken antrasiklin kardiyotoksisitesinde olduğu gibi, geç toksisite sıklığı da kümülatif doz, mediastinal radyoterapi ve ilacın verilmiş hızına bağlı olarak değişmektedir. Aynı zamanda geç dönem antrasiklin kardiyomyopatisi gelişmesinde; akut viral enfeksiyonlar, kardiyovasküler stres, hamilelik ve cerrahi girişimler de riski artırmaktadır. Bunlarla birlikte son çalışmalarda, kız cinsiyet ve erken yaşta kemoterapi alınması da geç dönem toksisite gelişmesinde risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (115).

Dünya Sağlık Örgütü antrasiklin kardiyotoksisitesini aritmi, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) yüzdelere göre 4 evrede sınıflandırmıştır (133) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Dünya Sağlık Örgütü Kardiyak Toksikite Kriterleri

Antrasiklin kardiyak toksisite DSÖ sınıflaması	0	1	2	3	4
Aritmi	Yok	Semptom yok ya da tedavi gerektirmiyorsa	Tekrarlayıcı olup, tedavi gerektirmiyorsa	Tedavi gerektiriyorsa	Hipotansiyon, ventriküler aritmi, defibrilasyon yapılmışsa
Kardiyak fonksiyon	Normal	Semptom yok Başlangıç değere göre EF<%20 ↓	Semptom yok Başlangıç değere göre EF>%20 ↓	Hafif KKY ya da tedavi ile KKY gerilememiş ise	Ağır KKY
EKO KF	>%30	%24- ≤30	>%20-≤%25	>%15-≤%20	≤%15

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kısalma fraksiyonu yüzdesi, KKY:Konjestif kalp yetersizliği

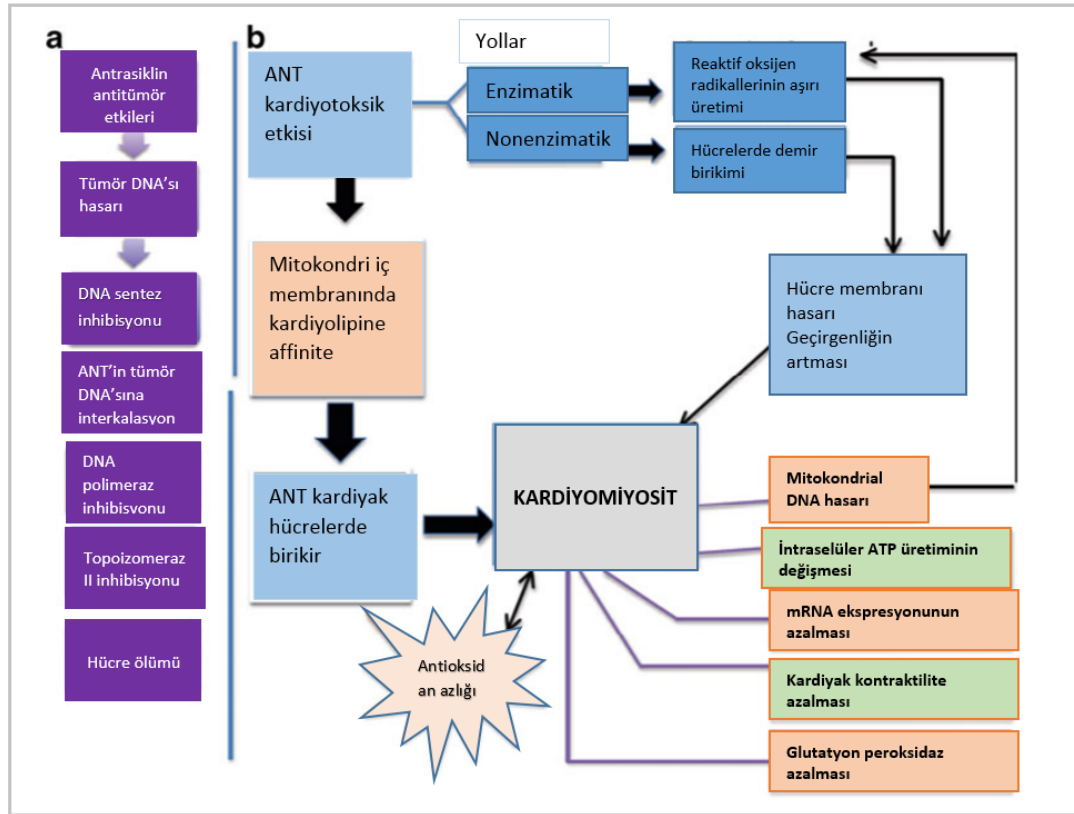
2.3.3. Antrasiklin Kardiyotoksikite Patogenezi

Kemoterapötik kardiyotoksikite, ajanın kardiyomiyositler üzerindeki etkisine bağlı olarak tip 1 veya tip 2 kardiyotoksikite olarak tanımlanabilir (134). Tip 1 kardiyotoksikite, nekroz veya apopitoz yoluyla kardiyomiyosit ölümünden kaynaklanır, bunun sonucu olarak geri dönüşümsüzdür. Tip 2 kardiyotoksikiteye hücre ölümünden ziyade kardiyomiyosit disfonksiyonu neden olur, bu nedenle geri dönüşümlü olabilir. Antrasiklinlerin neden olduğu uzun süreli kardiyotoksikite, kardiyomiyosit ölümünü içerir ve bu nedenle bir tip 1 toksisiteyi temsil eder (126) (Tablo 2.8). Bu kardiyotoksikitenin etiolojisini anlamak, kalıcı kalp hasarı gelişimine karşı koruyucu stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (135).

Tablo 2.8. Kemoterapiye bağlı oluşan kardiyotoksisite sınıflaması

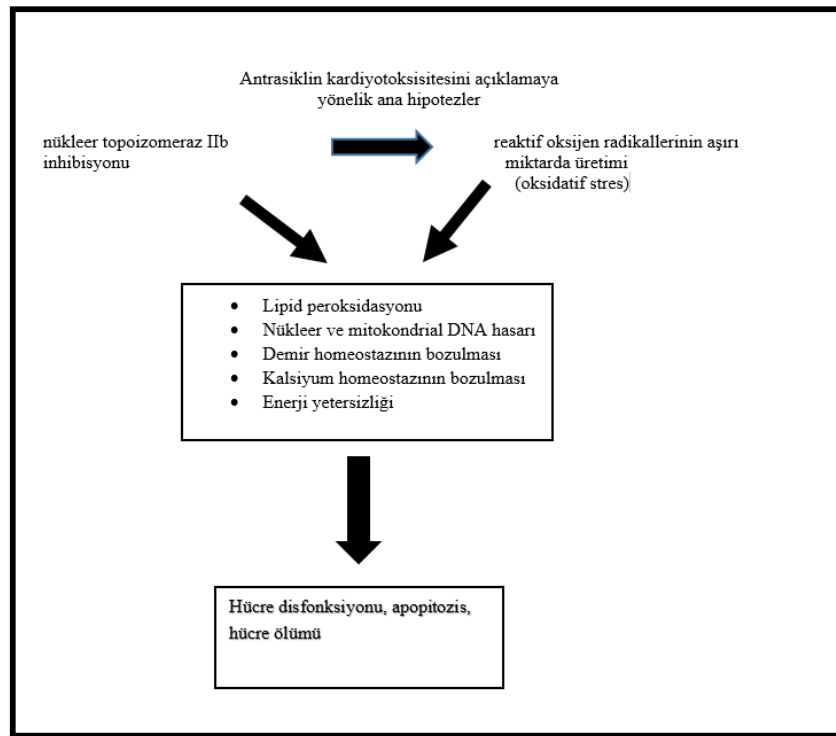
Tip 1 Kardiyotoksisite (Örnek: Antrasiklinler)	Tip 2 Kardiyotoksisite (Örnek: Trastuzumab)
Hücresele ölüm	Hücresele fonksiyon kaybı
İlacın ilk dozundan itibaren başlar	
Biyopside tipik değişiklikler vardır	Biyopside tipik değişiklikler yoktur
Kümülatif doz bağımlıdır	Kümülatif doz bağımlı değildir
Geri dönüşümsüzdür (miyosit ölümü)	Genellikle geri dönüşümlüdür (miyosit fonksiyon kaybı)
Risk faktörleri	Risk faktörleri
Kombinasyon terapisi (beraberinde radyoterapi)	Paklitaksel
Yaş	Yaş
Öncesinde kalp hastalığı öyküsü	Öncesinde kalp hastalığı öyküsü
Hipertansiyon	Obezite

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin mekanizması net olarak aydınlatılmamıştır. Yakın zamana kadar, en yaygın kabul gören hipotez, antrasiklinlerin redoks döngüsünü engellediği ve reaktif oksijen radikallerinin üretimine bağlı olarak DNA hasarına neden olduğu idi (102). Son zamanlarda, diğer mekanizmaların da katkısı olmasına rağmen, topoizomeras II'nin kardiyotoksisitenin ana aracı olduğu öne sürülmüştür (136). Antrasiklinlerin antitümör etkileri ve kardiyotoksisite mekanizmaları Şekil 2.3'te gösterilmiştir (137).



Şekil 2.3. a. Antrasiklinlerin antitümör etkileri, b. Antrasiklinlerin kardiyotoksiste mekanizmaları

Kalp kası serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasara diğer organlara göre daha duyarlıdır. Bunu açıklamak için çeşitli hipotezler geliştirilmiştir, ancak şu anda kesin bir kanıt yoktur. Birinci hipotez, kardiyomiyositlerde diğer dokularla karşılaştırıldığında spesifik antrasiklin birikimine dayanır (138). İkinci bir hipotez, antioksidan kaynakların (katalaz gibi), kardiyak dokuda diğer organlara kıyasla daha az olması ve bu nedenle kalbin serbest radikal hasarına karşı daha savunmasız olması üzerine kuruludur (108). Üçüncü bir hipotez, mitokondrinin kardiyomiyositlerdeki rolü üzerine kuruludur. Kalp, kardiyomiyosit hacminin yaklaşık %40'ını kaplayan ve hücrel enerjiyi yaklaşık %90'ını üreten mitokondri bakımından zengindir (139). Bu nedenle mitokondriyal fonksiyonun bozulması, kardiyomiyositlerde özellikle kritik olabilir. Antrasiklinin kalbe seçici toksisitesinin nedeni olarak tüm bu mekanizmaların birlikte etkisi olduğu düşünülmektedir. Antrasiklin kardiyotoksitesini açıklamaya yönelik hipotezler Şekil 2.4'te gösterilmiştir (140).



Şekil 2.4. Antrasiklin kardiyotoksitesini ilişkili hipotezler

Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi: Geçmişte, antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksitesite için en yaygın kabul edilen hipotez, reaktif oksijen radikallerinin, yani oksijenden türeyen serbest radikallerin aşırı üretimi idi. Antrasiklinler enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar ile oksijen radikalleri üretebilir. Enzimatik mekanizmada, mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve sitoplazmada redoks döngü yollarında yer alan çeşitli enzimler reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur (140). Az miktarda antrasiklin sayısız süperoksit radikali oluşumuna neden olabilir. Oksijen, süperoksit dismutaz enzimi ile hidrojen peroksite dönüştürülür. Hidrojen peroksit, fizyolojik şartlarda katalaz (Hidrojen peroksiti suya ve oksijene ayrıştırır) ve glutatyon peroksidaz ile elimine edilen nispeten kararlı bir moleküldür. Bununla birlikte, hidrojen peroksit ve oksijen yüksek oranda reaktif ve toksik olan hidrosil radikallerini de ortaya çıkarabilir. Ek olarak, reaktif oksijen ürünleri, reaktif azot türleri üretmek için nitrik oksit ile reaksiyona girerek oksidan bileşiklerin üretimini artırır (16).

Nonenzimatik mekanizmada, antrasiklinler demire olan güçlü afinitelerinden dolayı ferrik formdaki demir ile bir kompleks oluşturur (4, 141).

Hücrel antioksidan sistemlerine baskı yapan yüksek düzeyde reaktif radikal üretimi, biyomoleküllere zarar verebilir ve hücrel sinyal yollarının regülasyonunu bozabilir. Özellikle reaktif oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna ve bunun sonucu olarak membran hasarına neden olabilir. Ayrıca DNA hasarına yol açabilir ve apoptotik hücre ölümünü tetikleyebilir. Ek olarak, doksorubisin glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazı etkisiz hale getirerek reaktif oksijen radikallerine karşı önemli savunmaları ortadan kaldırır (4, 110, 141).

Reaktif oksijen radikalleri oluşumuna dayanan bu mekanizmalar, hastaları antrasiklinlerin neden olduğu hasara karşı koruma çabası içinde süperoksit dismutaz mimetiklerini, antioksidan özelliklere sahip ilaçları (probuocol, carvedilol ve telmisartan gibi) ve demir şelatörlerini (örneğin deksrazoksan gibi) kullanma gerekçesi sağlamıştır (142). Ancak insan çalışmalarında, bu ajanların bazıları ile ilgili olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (143). Bu nedenle, antrasiklinlerin hücrel redoks döngüsü ile tam biyolojik etkileşimini belirlemek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Topoizomeraz inhibisyonu: Daha yakın zamanlarda, antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisitenin patogenezindeki birincil olay, nükleer topoizomeraz (Top) IIb aktivitesinin inhibisyonuna atfedilmiştir (136). İnsanlarda iki tip Top II enzimi vardır: Top IIa ve Top IIb (144). Özellikle çoğalan hücrelerde bulunan Top IIa, DNA replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında, antrasiklinlerin antitümör etkileri için bir hedef olarak kabul edilen, DNA iplikçiklerini gevşetmek için gereklidir. Buna karşılık, Top IIb, kardiyomiyositler dahil tüm hücrelerde bulunur. Antrasiklinler tarafından yapılan Top IIb inhibisyonu, DNA'nın çift zincirli kopmalarına, hatalı mitokondriyal biyogenez ve reaktif oksijen radikali oluşumundan sorumlu transkriptom değişikliklerine neden olur. Sonuç olarak bu hücre fonksiyon bozukluğu ve ölümle sonuçlanır (136).

İlginç bir şekilde, deksrazoksan, Top II konfigürasyonunu, Top II-ATP bağlama bölgelerine sıkı bir şekilde bağlanarak değiştirir, böylece antrasiklinlerin Top II kompleksine bağlanmasını önler. Bu gözlem, nükleer Top IIb inhibisyonunun antrasiklin ile ilişkili kardiyotoksisitenin altında yatan ana mekanizma olduğunu desteklemektedir (145).

Alkol metabolitlerinin rolü: Antrasiklin alkol metabolitleri, demir bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla, sırasıyla demir ve kalsiyum homeostazını bozar, kardiyotoksisiteyi indükleyebilir (140).

Mitokondri üzerine etkileri: Antrasiklin ile indüklenen kardiyotoksisite, güçlü bir mitokondriyal bileşene sahiptir. Doksorubisin, mitokondriyal iç zarda bulunan negatif yüklü bir fosfolipid olan kardiyolipin için yüksek bir afiniteye sahiptir (108). Doksorubisinin kardiyolipin ile etkileşimi mitokondride ilacın yüksek konsantrasyonunda birikmesine yol açar. Doksorubisin, mitokondride biriktikten sonra, esasen reaktif oksijen radikalleri üretiminin uyarılması, oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu ve mitokondriyal DNA ile etkileşimi içeren zararlı etkilerini gösterebilir (146).

Nükleer DNA ile karşılaştırıldığında, mitokondriyal DNA, reaktif oksijen radikallerine yakınlığı, intron ve histon eksikliği ve sınırlı DNA onarım kapasitesi nedeniyle oksidatif hasara karşı daha hassastır (147). Reaktif oksijen radikallerinin mitokondriyal DNA'da birikmesi üzerine, enerji üretimi için hücresel kapasite kademeli olarak azalır ve hücre fonksiyon bozukluğu meydana gelir (148).

Bunların yanında kalsiyum homeostazının bozulması, nükleik asit ve protein sentezinin inhibisyonu, gen ekspresyonlarının bozulması, enzim aktivitelerinin ve apoptozis indüksiyonunun bozulması da antrasikline bağlı hücre hasarının diğer nedenlerindedir (149).

2.3.4. Kardiyotoksisite Tanısında Kullanılan Yöntemler

Hastalar kronik kardiyotoksisite yönünden uzun süre semptom göstermeyebilirler. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite için riskli kümülatif dozları tanımlanmış olmakla birlikte, hastaya bağlı ek risk faktörleri nedeniyle standart güvenli bir doz sınırı bulunmamaktadır. Bu nedenle çocukluk çağında antrasiklin tedavisi almış hastaların, kemoterapi süresince ve sonrasında, kardiyotoksisite başta olmak üzere yan etkiler açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Böylece asemptomatik hastalarda kardiyotoksisite tanısı erken konmakta ve olası komplikasyonların önüne geçilebilmektedir (150).

Fizik Muayene

Akut kardiyak toksisite nadir de olsa ritim bozuklukları, perikardit, miyokardit gibi hayatı tehdit edebilecek sonuçlar doğurabilir, bu nedenle ilacın uygulandığı sürede ve sonrasında hasta monitörize edilmelidir. Kronik kardiyotoksisite ise kalp yetersizliği geliştiğinde; buna bağlı nefes darlığı, solunum sıkıntısı, akciğerde raller, hepatosplenomegali, gallop ritmi, juguler venöz dolgunluk gibi fizik muayene bulguları ile gelebilir (122).

Endomiyokardiyal Biyopsi

Antrasiklinlere bağlı oluşan kardiyotoksisite tanısında bilinen en spesifik ve sensitif tanı yöntemi, endomiyokardiyal biyopsidir (151). Ancak kardiyak biyopsi, invaziv olması nedeniyle mevcut uygulamada rutin olarak yapılmaz, bu nedenle bir seçenek olarak kullanılmamaktadır (151).

Telekardiyografi

Antrasiklin kardiyotoksisitesi tanısında yeri oldukça kısıtlıdır. Telekardiyografide kardiyotorasik indeksin 0.50'nin üzerinde olması dilate kardiyomiopati lehine bir bulgu olabilir. Akciğer vaskülarizasyonunda artış görülmesi ise sol kalp yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir; ancak bu bulgular ortaya çıktığında hastalar semptomatiktir (152).

Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram değişiklikleri erken dönemde meydana gelir, spesifik değildir, geçici ve geri dönüşümlüdür. En sık görülen EKG anomalileri ST ve T dalgası değişiklikleri, sinüs taşikardisi, QT uzaması, ventriküler erken vurular ve geçici atriyal kasılmalarıdır. Bir çalışma, QTc aralığının uzamasının, malign ventriküler aritmi gelişme riskinin yüksek olduğunu öngördüğünü göstermiştir (153). 12 derivasyonlu EKG, klinik pratikte kardiyotoksisitenin tespiti için yaygın olarak kullanılan basit, kullanışlı ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Ancak, birçok faktörden etkilendiğinden, tanı değeri düşüktür (154).

Serum Biyokimyasal Belirteçleri

Kardiyak troponin: Kardiyak troponin, troponin kompleksinin bir polipeptit alt birimidir. Troponin, kas kasılmasına katılan önemli bir düzenleyici proteindir ve kardiyak troponin C, kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I olmak üzere üç alt birimden oluşur. Miyokartta dejenerasyon ve nekroz meydana geldiğinde, kardiyak troponin I ve kardiyak troponin T periferik kana girer. Birkaç çalışmada antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda kardiyak diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak kardiyak troponin T/kardiyak troponin I düzeylerinde artış bildirilmiştir (110, 155). Kardiyak troponin T/kardiyak troponin I, antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisiteyi, önemli sol ventrikül sistolik fonksiyon değişiklikleri olmadan önce tespit edebilir (156). Bununla birlikte, kardiyak troponin, antrasiklin kemoterapisinin neden olduğu kardiyotoksisite değerlendirmesinde spesifik değildir, kapsamlı analiz ve tanı için diğer yardımcı materyaller ile birlikte kullanılması gerekir (156).

B-tip beyin natriüretik peptidi (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptidi (NT - proBNP): Son yıllarda, BNP ve NT-proBNP, erken kardiyak toksisite tanısında dikkat çekmiş ve yavaş yavaş klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Antrasiklinlerin neden olduğu kalp yetersizliğinin hızlı ve kesin göstergesi olan BNP, 26 amino asitlik bir sinyal peptidine sahip 32 amino asit içerir ve 2 ile 15 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. NT-proBNP, 76 aminoasit içerir ve yarı ömrü 60-120 dakikadır (157). NT-proBNP uzun bir yarı ömre sahip ve stabil olduğundan, daha yüksek konsantrasyonlarda birikebilir, bu nedenle hafif sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu tanısında kullanışlıdır (158).

Ekokardiyografi:

Ekokardiyografi, yüksek frekanslı ses dalgaları (2-7,5 MHz) kullanılarak, kalbin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin incelenmesini sağlayan, uygulaması kolay, girişimsel olmayan ve görece ucuz bir tanı yöntemidir. Kanseri çocuklarda tedavi esnasında ve sonrasında gelişebilecek kardiyotoksisiteyi belirlemek için sıklıkla ekokardiyografi kullanılmaktadır (159).

Temel transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yöntemleri; M-mode EKO, iki boyutlu EKO, Doppler ekokardiyografi ve kontrast ekokardiyografidir.

Ultrasonografi ile kalp değerlendirmesi ilk kez 1954 yılında İsveç'te Edler ve Hertz tarafından gerçekleştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960'ların başında Joyner ve Reid Pensilvanya Üniversitesi'nde kalp muayenesinde ultrasonu kullanmaya başladılar. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme de 1970'lerin ortalarında kullanıma girmiştir (160).

M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile kalp boşluklarının anatomisi, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu yüzdesi ölçümleri ile sistolik fonksiyonlar değerlendirilebilir. Bununla birlikte, sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki anormal değişiklikler veya morfolojik yapıdaki değişiklikler ancak miyokard ciddi şekilde hasar gördüğünde veya kalbin genel fonksiyonu bozulduğunda ortaya çıkar, bu nedenle lezyonların erken teşhisinde kullanışlı değildir (161). 2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu yüzdesi (KF), interventriküler septum diyastolik çapı (IVSd), interventriküler septum sistolik çapı (IVSs), sol ventrikül diyastolik çapı (LVIDd), sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı (LVPWd), sol ventrikül sistolik çapı (LVIDs), sol ventrikül arka duvar sistolik çapı (LVPWs), sol ventrikül diyastolik kitlesi (LVDmass), sol ventrikül kitle indeksi (LV index), aort çapı (Ao), sol atriyum çapı (La), mitral anüler düzlem sistolik yer değişimi (mapse), triküspit anüler düzlem sistolik yer değişimi (tapse), sağ ventrikül enddiastolik çapı (rvedd) ölçülebilir (162).

Doku Doppler Ekokardiyografi:

Doku Doppler görüntüleme, geleneksel renkli Doppler tekniğine dayanan Doppler etkisinin bir uygulamasıdır. Doppler ekokardiyografi, kardiyak yapı ve kan akış profilleri çalışmalarını birleştirir. Doppler etkisi, kaynak veya hedefin hareketinden kaynaklanan ses frekansındaki bir değişikliktir. Hareketli nesne veya kan sütunu ultrasonik transdüserine doğru hareket ettiğinde, yansıtılan ses dalgasının frekansı artar (pozitif bir Doppler kayması). Tersine, kan dönüştürücüden uzaklaştığında, frekans azalır (negatif bir Doppler kayması). Doppler ultrasonografi cihazı yer değiştirme frekansını tanır ve kırmızı kan hücrelerinin akım yönü ve velositesini belirler. Geleneksel olarak, dönüştürücüye doğru hareket eden kırmızı kan hücrelerinin hızları, sıfır taban çizgisinin üzerinde gösterilir; dönüştürücüden uzaklaşanlar taban çizgisinin altında gösterilir. Doku doppler ile miyokardiyal

hareketler direkt ölçülebilir, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir (163).

Doppler ekokardiyografi ile mitral kapaktaki akım hızları belirlenerek ventriküllerin diyastolik fonksiyonları hakkında da bilgi edinilir. Antrasiklin kardiyotoksitesinde diyastolik fonksiyonlar daha erken bozular, bunu sistolik fonksiyon bozukluğu izler (164).

Doku Doppler ile sistolde iki dalga elde edilir. Bu dalgalar izovolümetrik kasılma zamanı ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır.

İzovolümetrik kasılma zamanı (IVKZ): İzovolümetrik kasılma esnasında, kısa süreli düşük hızlı bir dalga elde edilir. Bu esnada kalbin ventrikül hacmi değişmez. Oluşan dalga kalbin yaptığı dönme hareketi ile açıklanmaktadır (165).

S dalgası: Ejeksiyon esnasında, semiluner kapakların açılmasıyla başlayan kapanmasıyla sonlanan pozitif bir sistolik dalgadır.

Diyastolde; izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ), E' dalgası (erken diyastolik dalga) ve A' dalgası (geç diyastolik dalga) olmak üzere 3 dalga kaydedilir:

İzovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ): Kalbin sistol sonunda dönme hareketine bağlı oluşur. Kısa süreli, düşük, mono veya bifazik bir dalgadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel IVGZ farklı miyokard segmentlerinde farklı saptanabilir (166).

E' dalgası (erken diyastolik dalga): İzovolümetrik gevşemeyi takiben başlayan, erken diyastolik doluş esnasında miyokardın hızla gevşemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalga, apikal görüntülemeye negatiftir. E' dalgası, direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlıdır. Pulsed wave doku doppler ile elde edilen E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş fazında miyokartta herhangi bir hareket olmadığı için doku Doppler ekokardiyografi ile bir dalga elde edilmez, düz bir çizgi görülür (167).

A' dalgası (geç diyastolik dalga): Geç diyastolde, atriyal kasılmaya bağlı kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketi sonucu oluşur (168).

Miyokardiyal fonksiyonların değerlendirildiği bir yöntem de miyokardiyal performans indeksinin (MPI) hesaplanmasıdır. İlk olarak Tei ve ark. (169) tarafından 1995 yılında kullanılmıştır. MPI, sistolik ve diyastolik zaman aralıklarının birlikte kullanılması ile belirlenir. MPI hesaplamasında kullanılan; izovolümetrik kasılma zamanında (IVKZ) uzama ve ejeksiyon zamanında (EZ) kısılma sistolik

disfonksiyonu gösterirken, izovolümetrik gevşeme zamanında (IVGZ) uzama diyastolik disfonksiyonu gösterir. Dolayısıyla IVKZ, IVGZ ve EZ kullanılarak hesaplanan bir parametre olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir (169).

Kardiyotoksisitenin erken dönemde gösterilmesinde doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (170-174).

2.3.5. Kardiyotoksisiteyi Önleme Stratejileri:

Uygulama süresinin uzatılması: Kardiyak toksisite haftalık düşük dozlar ve uzun süreli sürekli infüzyon süresi (24-96 saat) ile azaltılabilir. Bir analiz, uzun bir süre boyunca yavaş intravenöz doksorubisin (> 6 saat) infüzyonunun klinik kalp yetersizliği ve subklinik miyokard hasarı riskini azaltabileceğini göstermiştir (175).

Kardiyotoksisitenin yakın takibi: Antrasiklin ilaçlarının kullanımı sırasında, ciddi kardiyotoksisite oluşumunu önlemek, erken teşhis ve erken tedavi sağlamak için kardiyotoksisite yakından izlenmelidir. Kalp toksisitesini izlemek için endomiyokardiyal biyopsi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, doku Doppler görüntüleme, iskemik modifiye albümin, troponin, beyin natriüretik peptidi gibi çeşitli yöntemler vardır. İzlemede hassas, spesifik ve invaziv olmayan teknikler bulmak önemlidir (116).

Lipozomal antrasiklinlerinin kullanımı: Lipozomal antrasiklinlerin kullanımı daha güvenlidir. Lipozomal yapı, ilacı plazmada parçalanmaya ve etkisiz hale getirmeye karşı korumak için ilacı lipit bir gövdede kapsüller. Tümör dokusunda vasküler endotel süreksizliği ve lenfatik damar kırılması gibi yapısal kusurlardan yararlanır, seçici olarak vasküler sisteme nüfuz eder ve tümör dokusuna girer. Normal antrasiklinler ile karşılaştırıldığında lipozomal antrasiklinler, daha uzun bir yarılanma ömrüne, daha uzun plazmadan temizlenme süresine ve daha uzun bir sirkülasyon süresine sahiptir. Bu özellikleri sayesinde tümör hücrelerine daha düşük dozlarda, daha uzun süre etki ederler. Böylece antitümör etkinliği korunurken kardiyotoksisite yan etkisi azaltılmış olur. Metastatik meme kanseri tedavisinde tek kullanımlık lipozom, doksorubisin ile aynı iyileştirici etkiye sahiptir ve kardiyak toksisite insidansı

anlamli derecede dusektur, kalp toksisitesi daha sonra ortaya cıkar ve toksisiteye neden olan kumulatif doz daha fazladır (176).

Deksrazoksan: En umut verici kardiyoprotektif ajan olan deksrazoksanın, antrasiklin tedavisinin neden olduğu hem akut hem de kronik kardiyotoksisiteyi azaltmada etkili olduğu gosterilmiştir (108). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da çeşitli kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Deksrazoksan, özellikle meme kanseri olan hastalarda doksorubisinin neden olduğu kardiyomiyopatinin insidansını ve ciddiyetini azaltmak için kullanılır. 300 mg/m²'lik bir doksorubisin dozu alan ve doksorubisin kullanmaya devam etmesi gereken hastalarda uygulanabilir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesine karşı korumak için erişkinlerde FDA tarafından onaylı tek ilaçtır. Çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmalar, deksrazoksanın, antrasiklin kemoterapisi alan meme kanseri hastalarında önemli bir kardiyoprotektif etkiye sahip olduğunu ve antrasiklinlerin antitümör etkinliğini etkilemediğini göstermiştir (177). Koruma mekanizması temel olarak serbest oksijen radikallerinin, lipit peroksidasyon ürünlerinin üretimini ve miyokard apopitozisini azaltmasıdır (178).

Çin'deki çok merkezli bir faz II klinik çalışması ayrıca, meme kanseri ve lenfoma tedavisinde doksorubisin ile birlikte deksrazoksanın kullanılmasının, doksorubisinin neden olduğu kardiyotoksisite üzerinde önemli bir koruyucu etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır. Aynı zamanda, deksrazoksanın kardiyotoksisite oluşumunda koruyucu etkisi olmasının yanı sıra, oluşan hasar üzerinde de belirli bir onarıcı etkisi vardır (178).

Deksrazoksan, antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda etkisi kanıtlanmış tek kardiyoprotektandır (4, 5). Deksrazoksanın antitümör aktiviteyi azaltabilmesine rağmen, sağ kalımı olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir. Son 10 yılda 1500'den fazla hastayı içeren yedi ülkede yapılan 16 klinik çalışmanın bir tanesinde deksrazoksanın antrasikline yanıt oranını düşürdüğü, ancak sağ kalımı etkilemediği gösterilmiştir (4, 5, 179).

Anjiyotensin - dönüştürücü enzim inhibitörleri: Bu ilaçlar antrasiklinlerin kardiyotoksitesini azaltır. Yapılan bir çalışmada, zofenoprilin, doksorubisinin neden olduğu kronik kardiyomiyopati üzerinde tam bir koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (180). Ratlar üzerinde yapılan bir deneyde, zofenoprilin, uzun

sürekli doksorubisin kullanımından kaynaklanan elektrofizyolojik değişikliklere (QT aralık uzaması) karşı tam bir koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (181).

Beta blokörler: Karvedilol, semptomatik konjestif kalp yetersizliğini tedavi etmek, kardiyovasküler hastalığın ölüm oranını ve hastanede yatış oranlarını azaltmak için kullanılmaktadır. Kalay ve ark. (182) antrasiklinlerle tedavi edilen meme kanseri hastalarının tedavisinde karvedilolun profilaktik kullanımının sol ventrikül ejeksiyon fonksiyonunu koruduğunu bir çalışmada göstermiştir.

Antioksidanlar: Birçok çalışma E vitamini, koenzim Q10, glutatyon ve N asetistein gibi sık kullanılan kardiyoprotektif antioksidanların ideal olmadığını göstermiştir (183, 184). Flavonoidler (özellikle monoHER), antioksidan etkilerle birlikte, antrasiklinlerin kardiyotoksisitesinin önlenmesini sağlayan demir şelasyonu ve karbonil redüktaz inhibisyonu etkilerine de sahiptir (185).

Doksozubisine bağlı kardiyotoksisite ve nefrotoksisitede karnitinin koruyucu etkisi üzerine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, karnitinin histopatolojik olarak kardiyotoksisiteyi önlediği, ancak nefrotoksisiteyi etkilemediği gözlenmiştir (186).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmış, antrasiklin kemoterapisinin geç dönem kronik kardiyotoksitesini araştıran kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 2007-Ağustos 2019 tarihleri arasında çocukluk çağı kanserleri nedeniyle izlenmiş, antrasiklin grubu kemoterapötik almış ve tedavi tamamlanmasının üzerinden en az 1 yıl geçmiş, elektrokardiyografi, ekokardiyografi teknikleri ile geç dönem kardiyotoksite değerlendirilmesi yapılmış hastaların sonuçları tarandı. 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Önceden bilinen kardiyak problemi olan ve mediastinal bölgeye radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastaların bilgilerine Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (Enlil HBYS), Çocuk Kardiyoloji ekokardiyografi arşivi ve Çocuk Hematoloji dosya arşivinden ulaşıldı. Çalışma için, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.10.2019 tarihli ve 01 nolu karar ile onay alındı.

Hastalar, almış oldukları kümülatif antrasiklin dozuna göre 3 gruba ayrıldı. Eş değer dozlar hesaplandı. 1 mg/m^2 doksorubisin = 1 mg/m^2 daunorubisin = 0.2 mg/m^2 idarubisin = 1.5 mg/m^2 epirubisin = 0.25 mg/m^2 mitoksantron olarak kabul edildi (187, 188).

Hasta Grubu I: $100-200 \text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu alan hastalar

Hasta Grubu II: $201-299 \text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu alan hastalar

Hasta Grubu III: $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ kümülatif antrasiklin dozu alan hastalar

Kontrol grubu olarak da ekokardiyografi yapılan ve kalp hastalığı bulunmayan benzer yaşlardaki 40 çocuk alındı.

Hastalar Dünya Sağlık Örgütü antrasiklin kardiyotoksisite evrelemesine göre değerlendirildi.

Ekokardiyografi Parametreleri

Hastaların ekokardiyografi (M mode ve doku Doppler ekokardiyografi) bilgilerine Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (ENLİL HBYS) ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı ekokardiyografi arşivinden ulaşıldı.

Ekokardiyografik değerlendirmeler, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde, 10 dakika istirahat sonrasında, lateral dekubit pozisyonda, aynı pediatrik kardiyolog tarafından, Philips affinity 70 (Philips Botheli USA) ekokardiyografi cihazı ve 3-MHz prob kullanılarak, eş zamanlı elektrokardiyografi eőlięinde geręekleőtirildi. Ventrikül fonksiyonları hasta ve hem kontrol grubunda standart M-mode ve 2 boyutlu ekokardiyografi, transmitral akım pulse wave doppler (PWD) ve doku Doppler görüntüleme ile incelendi.

2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu yüzdesi (KF), interventriküler septum diyastolik çapı (IVSd), interventriküler septum sistolik çapı (IVSs), sol ventrikül diyastolik çapı (LVIDd), sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı (LVPWd), sol ventrikül sistolik çapı (LVIDs), sol ventrikül arka duvar sistolik çapı (LVPWs), sol ventrikül diyastolik kitlesi (LVDmass), sol ventrikül kitle indeksi (LV index), aort çapı (Ao), sol atriyum çapı (La), mitral anüler düzlem sistolik yer deęiőtimi (mapse), triküspit anüler düzlem sistolik yer deęiőtimi (tapse), sağ ventrikül enddiastolik çapı (rvedd) ölçümleri yapıldı.

Pulse wave doppler ile örneklem hacmi mitral leafletlerin 1-2 mm üzerine yerleőtirilerek transmitral erken diyastolik akım (E) ölçüldü.

Doku Doppler görüntüleme dört boşluk pencerede, örneklem hacmi miyokardiyal harekete olabildiğince paralel kalınarak uygulandı. Lateral triküspit anulus ve septal mitral anulus değerlendirildi.

Sistolik fonksiyon parametreleri olarak; Ejeksiyon zamanı (EZ), izovolumetrik kasılma zamanı (IVKZ), diyastolik fonksiyon parametreleri olarak ise; erken (E') ve geç (A') diyastolik hızlar ile izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ölçüldü. IVGZ ejeksiyon dalgasının sonundan E dalgasının başlangıcına kadar gecen süre, IVKZ ise Q dalgasından sonra gelen ilk pozitif defleksiyon ile ejeksiyon dalgasının başlangıcına kadar geçen süre olarak ölçüldü.

Miyokardiyal performans indeksi (MPI); $(IVGZ+IVKZ)/EZ$ formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Software for Windows, Version 21.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Nitel

değişkenlere ait değerler frekans ve yüzde ile, nicel verilere ait değerler ise ortalama \pm standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi.

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerin 2 grup karşılaştırması bağımsız örneklem T testi, ikiden fazla sayıda grup karşılaştırması tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırması Mann Whitney U testi, ikiden fazla sayıda grup karşılaştırması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

Nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 4.2 yıl ile 18 yıl arasında, ortalama±standart sapma 11.6 ± 3.9 yıl, medyan 11.4 yıl olup erkek kız oranı 23/27'dir. Tedavilerinin tamamlanmasının üzerinden geçen süre 12 ay ile 116 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 48.08 ± 27.4 ay, medyan 39 aydır. Tanı yaşları 8 ay ile 17 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 6.07 ± 4.33 yıl, medyan 4.5 yıldır.

Kontrol grubu olarak da ekokardiyografi yapılan ve kalp hastalığı bulunmayan benzer yaşlardaki 40 çocuk alındı. Kontrol grubunun yaşları 6-17 yıl arasında, ortalama 11.6 ± 3.6 yıl, medyan 12 yıl olup erkek kız oranı 17/23'tür. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi. Bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.005$).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu n:50	Kontrol grubu n:40	p değeri
Yaş (yıl)	11.6 ± 3.9	11.6 ± 3.6	0.964
Cinsiyet (erkek/kız)	23/27	17/23	0.740
Vücut ağırlığı (kg)	43.48 ± 16.12	41.15 ± 15.61	0.500
Boy (cm)	145.8 ± 18.9	148.03 ± 16.42	0.640
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	19.68 ± 3.91	18 ± 12.96	0.060
Kalp hızı (atım/dak)	76.7 ± 12.9	77.6 ± 12.9	0.699

Hasta grubu kümülatif antrasiklin dozuna göre kendi arasında 3 alt gruba ayrıldı. Grup I'in yaşları 4 yıl ile 18 yıl arasında ortalaması 9.0 ± 4.4 yıl olup, medyan 8 yıl, erkek kız oranı 7/6 dır. Hastalar; 1 renal hücreli karsinom, 2 Wilms tümörü, 3 non Hodgkin lenfoma, 7 akut lenfoblastik lösemi (SRG) tanıları ile izlendi. Aldıkları antrasiklin dozu $100\text{-}200 \text{ mg}/\text{m}^2$ arasında, ortalaması $153.2\pm39.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ dir. Grup

II'nin yaşları 6-18 yıl arasında, ortalama 12.4 ± 3.5 yıl olup, medyan 12,8 yıl, erkek kız oranı 10/16 tir. Hastaların hepsi akut lenfoblastik lösemi (IRG) tanısı ile izlendi. Aldıkları antrasiklin dozu $201 - 299 \text{ mg/m}^2$ arasında olup ortalama $240 \pm 0 \text{ mg/m}^2$ dir. Grup III'in yaşları 8 yıl ile 18 yıl arasında ortalaması 13 ± 3.3 yıl, medyan 13,5 yıl olup, erkek kız oranı 6/5 tir. Hastalar; 5 akut lenfoblastik lösemi, 5 akut miyeloblastik lösemi, 1 Hodgkin lenfoma tanısı ile takip edildi. Aldıkları antrasiklin dozu 300 mg/m^2 ile 650 mg/m^2 arasında, ortalama $371.8 \pm 106.8 \text{ mg/m}^2$ dir. Subgrupların klinik özellikleri, aldıkları antrasiklin dozları Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2. Grup I, II ve III'ün klinik parametreleri ve aldıkları antrasiklin dozları

Parametre	Grup I n: 13 (100-200 mg/m^2)	Grup II n: 26 (201-299 mg/m^2)	Grup III n:11 ($\geq 300 \text{ mg/m}^2$)
Yaş (yıl)	9.0 ± 4.4	12.4 ± 3.5	13 ± 3.3
Cinsiyet (erkek/kız)	7/6	10/16	6/5
Antrasiklin dozu (mg/m^2)	153.2 ± 39.4	240 ± 0	371.8 ± 106.8

Grupların kalp atım hızları karşılaştırıldığında grup I ortalama 83.2 ± 16.3 , grup II 75.4 ± 11.2 , grup III 70.9 ± 8.9 , kontrol grubu 77.6 ± 12.9 olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.123$).

Dünya Sağlık Örgütü antrasiklin kardiyotoksisite evrelemesine göre tüm hastalar evre 0 olarak değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren EF, KF, mapse; sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren tapse değerleri her iki grupta benzer bulundu ($p>0.05$). İnterventriküler septum diyastolik çapı (IVSd), interventriküler septum sistolik çapı (IVSs), sol ventrikül diyastolik çapı (LVIDd), sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı (LVPWd), sol ventrikül sistolik çapı (LVIDs), sol ventrikül arka duvar sistolik çapı (LVPWs), sol ventrikül diyastolik kitlesi (LVDmass), sol ventrikül kitle indeksi (LV index), sağ ventrikül enddiastolik çapı (rvedd) ölçümleri her iki grupta benzer saptandı ($p>0.05$). Sonuçlar Tablo 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının 2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Hastalar n:50	Kontrol n:40	P
IVSd (mm)	6.88±1.44	6.82±1.26	0.838
LVIDd (mm)	42.41±4.70	41.98±5.78	0.877
LVPWd (mm)	6.38±1.35	6.84±1.28	0.106
IVSs (mm)	8.65±1.49	8.59±1.96	0.862
LVIDs (mm)	26.28±3.89	25.99±3.82	0.727
LVPWs (mm)	10.42±1.60	11.12±1.77	0.052
LVDmass (gr)	84.96±32.27	88.03±33.18	0.659
LV index (gr)	63.90±14.53	66.06±13.70	0.414
EF (%)	68.83±6.22	69.63±5.78	0.532
KF (%)	38.32±5.11	38.97±4.86	0.542
Aort/LA	0.65±0.10	0.67±0.13	0.595
mapse	13.12±2.65	13.24±2.02	0.646
tapse	18.58±3.28	19.34±3.34	0.261
rvedd	31.33±4.60	31.69±3.57	0.681

IVSd: interventriküler septum diyastolik çapı, LVIDd: sol ventrikül diyastolik çapı, LVPWd: sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSs: interventriküler septum sistolik çapı, LVIDs: sol ventrikül sistolik çapı, LVPWs: sol ventrikül arka duvar sistolik çapı, LVDmass: sol ventrikül diyastolik kitlesi, LV index: sol ventrikül kitle indeksi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, LA:sol atriyum, mapse: mitral anüler düzlem sistolik yer değişimi, tapse: triküspit anüler düzlem sistolik yer değişimi, rvedd: sağ ventrikül enddiastolik çapı

Aldıkları toplam antrasiklin dozuna göre hastaları 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup ve kontrol grubu arasında konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.4). Ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu yüzdesi (KF), interventriküler septum diyastolik çapı (IVSd), interventriküler septum sistolik çapı (IVSs), sol ventrikül diyastolik çapı (LVIDd), sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı (LVPWd), sol ventrikül sistolik çapı (LVIDs), sol ventrikül arka duvar sistolik çapı (LVPWs), sol ventrikül diyastolik kitlesi (LVDmass), sol ventrikül kitle indeksi (LV index), aort çapı (Ao), sol atriyum çapı (La), mitral anüler düzlem sistolik yer değişimi (mapse), triküspit anüler düzlem sistolik yer değişimi (tapse), sağ ventrikül

enddiastolik çapı (rvedd) ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Grupların 2 boyutlu ve M-mode ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup I n:13	Grup II n:26	Grup III n:11	Kontrol grubu n:40	P
IVSd (mm)	6.13±1.50	7.37±1.40	6.62±1.12	6.82±1.26	0.166
LVIDd (mm)	39.55±4.64	43.80±4.33	42.51±4.49	41.98±5.78	0.076
LVPWd (mm)	5.86±1.60	6.71±1.20	6.22±1.31	6.84±1.29	0.097
IVSs (mm)	8.30±1.87	8.75±1.38	8.85±1.32	8.59±1.96	0.849
LVIDs (mm)	23.97±3.32	27.40±3.47	26.37±4.56	25.99±3.83	0.069
LVPWs (mm)	9.98±1.78	10.6±1.65	10.54±1.26	11.23±1.91	0.129
LVDmass (gr)	66.75±28.37	94.97±32.71	82.82±27.69	88.03±33.18	0.089
LV index (gr)	60.48±15.34	68.18±14.48	57.82±11.13	66.06±13.70	0.200
EF (%)	71.28±4.26	67.68±6.30	68.64±7.60	69.63±5.78	0.322
KF (%)	39.64±4.41	37.58±5.05	38.52±6.14	38.97±4.87	0.606
Aort/LA	0.65±0.11	0.65±0.08	0.68±0.14	0.67±0.13	0.887
mapse	12.56±2.38	13±2.32	14.06±3.58	13.24±2.02	0.595
tapse	17.62±3.04	19.46±3.42	17.65±2.86	19.34±3.34	0.15
rvedd	30.02±4.47	32.09±3.71	31.09±6.46	31.70±3.58	0.479

IVSd: interventriküler septum diyastolik çapı, LVIDd: sol ventrikül diyastolik çapı, LVPWd: sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, IVSs: interventriküler septum sistolik çapı, LVIDs: sol ventrikül sistolik çapı, LVPWs: sol ventrikül arka duvar sistolik çapı, LVDmass: sol ventrikül diyastolik kitlesi, LV index: sol ventrikül kitle indeksi, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, LA:sol atriyum, mapse: mitral anüler düzlem sistolik yer değişimi, tapse: triküspit anüler düzlem sistolik yer değişimi, rvedd: sağ ventrikül enddiastolik çapı

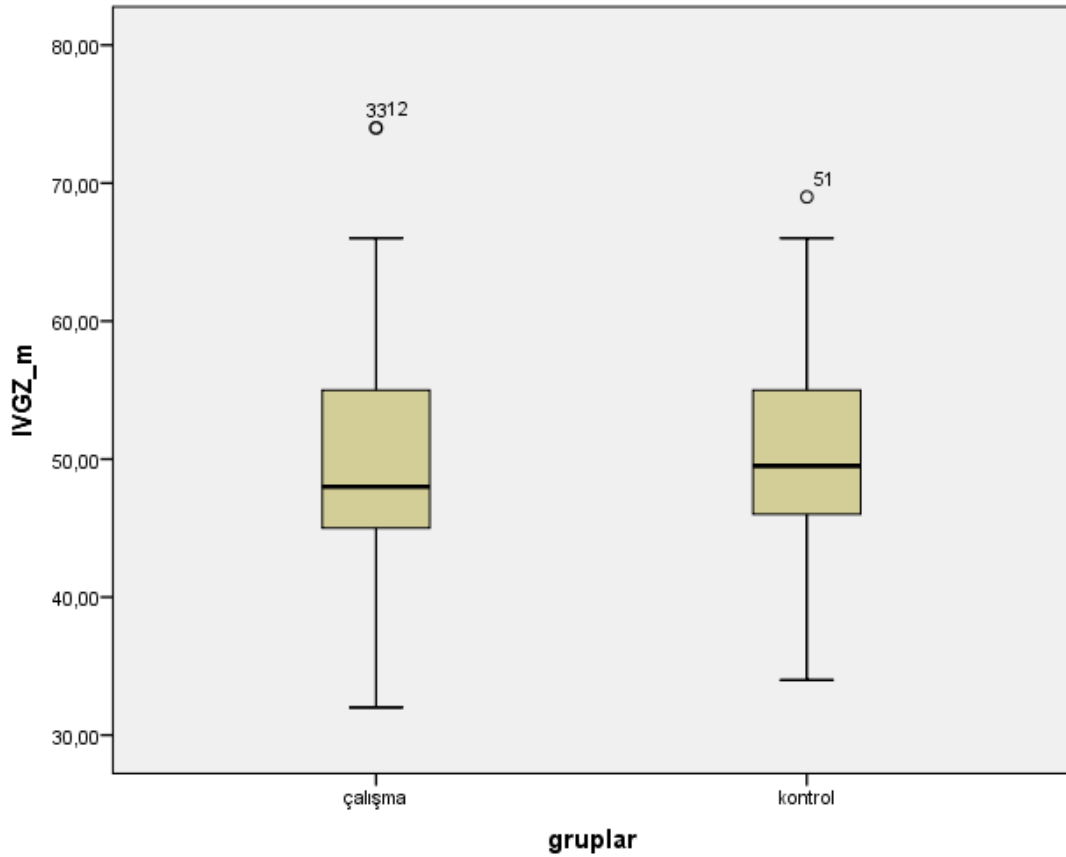
Hasta ve kontrol grubunun septal mitral anulustan ölçülen doku Doppler ekokardiyografi sonuçları karşılaştırıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna göre E' velosite (11.78±2.53'e karşı 12.44±2.09, $p=0.069$), E'/A' velosite oranı (2.01±0.45'e karşı 2.15±0.61, $p=0.204$), S velosite (7.56±1.84'e karşı 7.56±1.84, $p=0.078$) ölçümleri ve EZ (275±19'e karşı 282±26, $p=0.173$) istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte daha düşük değerlerde saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre IVGZ (55.82±12.05'e karşı 50.15±7.85, $p:0.037$) ve MPI (0.38±0.05'e karşı

0.35±0.03, p:0.007) değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (Tablo 4.5, şekil 4.1).

Tablo 4.5. Pulse Wave Doppler transmitral akım ve mitral septal anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Hastalar n:50	Kontrol n:40	p
E (m/sn)	93.01±15.38	99.24±16.60	0.069
E' (m/sn)	11.78±2.53	12.44±2.09	0.097
E/E'	8.17±2	8.11±1.48	0.857
A' (m/sn)	6.05±1.58	6.13±1.78	0.906
E'/A'	2.01±0.45	2.15±0.61	0.204
S m/sn	7.56±1.84	7.84±1.44	0.078
IVGZ ms	55.82±12.05	50.15±7.85	0.037
IVKZ ms	50.02±9.02	50.08±7.48	0.975
EZ	275±19	282±26	0.173
MPI	0.38±0.05	0.35±0.03	0.007

E': erken diyastolik miyokardiyal hız, A': geç diyastolik miyokardiyal hız, S: sistolik miyokardiyal hız, IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, IVKZ: izovolümetrik kasılma zamanı, EZ: ejeksiyon zamanı, MPI: miyokardiyal performans indeksi.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu arasındaki izovolümetrik gevşeme zamanları

Gruplar arasında septal mitral anulustan ölçülen doku Doppler verileri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamakla birlikte kümülatif doz arttıkça IVGZ'nin arttığı (Grup I: 50.62 ± 9.34 , Grup II: 55.81 ± 11.47 , Grup III: 62 ± 14.16 , kontrol: 50.15 ± 7.85 , $p=0.050$), E'/A' oranının azaldığı (Grup I: 2.10 ± 0.42 , Grup II: 2.02 ± 0.46 , Grup III: 1.89 ± 0.46 , kontrol grubu: 2.15 ± 0.61 , $p=0.473$), EZ'nin uzadığı (Grup I: 267.31 ± 22.19 , Grup II: 277.73 ± 18.19 , Grup III: 280 ± 17.27 , kontrol: 282.13 ± 26.06 , $p=0.342$) görüldü. Septal anulus miyokard performans indeksinin yüksek antrasiklin dozu alan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Grup I: 0.38 ± 0.05 , Grup II: 0.38 ± 0.06 , Grup III: 0.40 ± 0.06 , kontrol: 0.36 ± 0.04 , $p=0.042$) (Tablo 4.6). MPI indeksi grup III'te kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.029$), grup I ve II'de ise kontrol grubuyla benzer bulundu ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Gruplar arasında PW Doppler transmitral akım ve mitral septal anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup I n:13	Grup II n:26	Grup III n:11	Kontrol grubu n:40	p
E	96.47±13.63	93.73±14.87	87.25±18.18	99.24±16.60	0.147
E/E'	8.77±1.71	8.04±2.16	7.79±1.99	8.11±1.48	0.551
E' (m/sn)	11.36±2.59	12.14±2.77	11.42±1.87	12.44±2.09	0.217
A' (m/sn)	5.46±0.96	6.22±1.60	6.37±2.03	6.13±1.78	0.427
E'/A'	2.10±0.42	2.02±0.46	1.89±0.46	2.15±0.61	0.473
S m/sn	7.33±1.70	7.85±2.12	7.16±1.18	7.84±1.44	0.239
IVGZ ms	50.62±9.34	55.81±11.47	62±14.16	50.15±7.85	0.050
IVKZ ms	51.23±8.06	49.23±9.28	50.45±10.06	50.08±7.48	0.932
EZ	267.31±22.19	277.73±18.19	280±17.27	282.13±26.06	0.342
MPI	0.38±0.05	0.38±0.06	0.40±0.06*	0.36±0.04*	0.042

E': erken diyastolik miyokardiyal hız, A': geç diyastolik miyokardiyal hız, S: sistolik miyokardiyal hız, IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, IVKZ: izovolümetrik kasılma zamanı, EZ: ejeksiyon zamanı, MPI: miyokardiyal performans indeksi

Hasta ve kontrol grubunun triküspit anulustan elde edilen doku Doppler görüntüleme sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7). İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte çalışma grubunda E' velosite, E'/A' velosite oranı ve EZ kontrol grubuna göre daha düşük, IVGZ ve MPI değerleri daha yüksek saptandı.

Gruplar arasındaki triküspit doku Doppler ekokardiyografi sonuçlarını karşılaştırdık. E' velosite, E'/A' oranı, EZ (ejeksiyon zamanı), IVGZ (izovolümetrik gevşeme zamanı), IVKZ (izovolümetrik kasılma zamanı), MPI (miyokard performans indeksi) değerleri gruplarda benzer görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Triküspit lateral anulus doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Hastalar n:50	Kontrol n:40	P
E' (m/sn)	13.91±2.64	14.26±2.33	0.520
A' (m/sn)	9.32±2.70	9.29±2.33	0.919
E'/A'	1.58±0.42	1.60±0.30	0.600
S m/sn	11.86±2.48	11.7±2.08	0.612
Triküspit valve	1.81±0.30	1.77±0.31	0.555
IVGZ ms	47.18±13.63	45.25±12.20	0.551
IVKZ ms	52.28±9.5	53.92±9.98	0.428
EZ	272.9±25.6	279.12±24.13	0.244
MPI	0.36±0.66	0.35±0.06	0.468

E': erken diyastolik miyokardiyal hız, A': geç diyastolik miyokardiyal hız, S: sistolik miyokardiyal hız, IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, IVKZ: izovolümetrik kasılma zamanı, EZ: ejeksiyon zamanı, MPI: miyokardiyal performans indeksi

Tablo 4.8. Gruplar arasında triküspit lateral anulüs doku Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

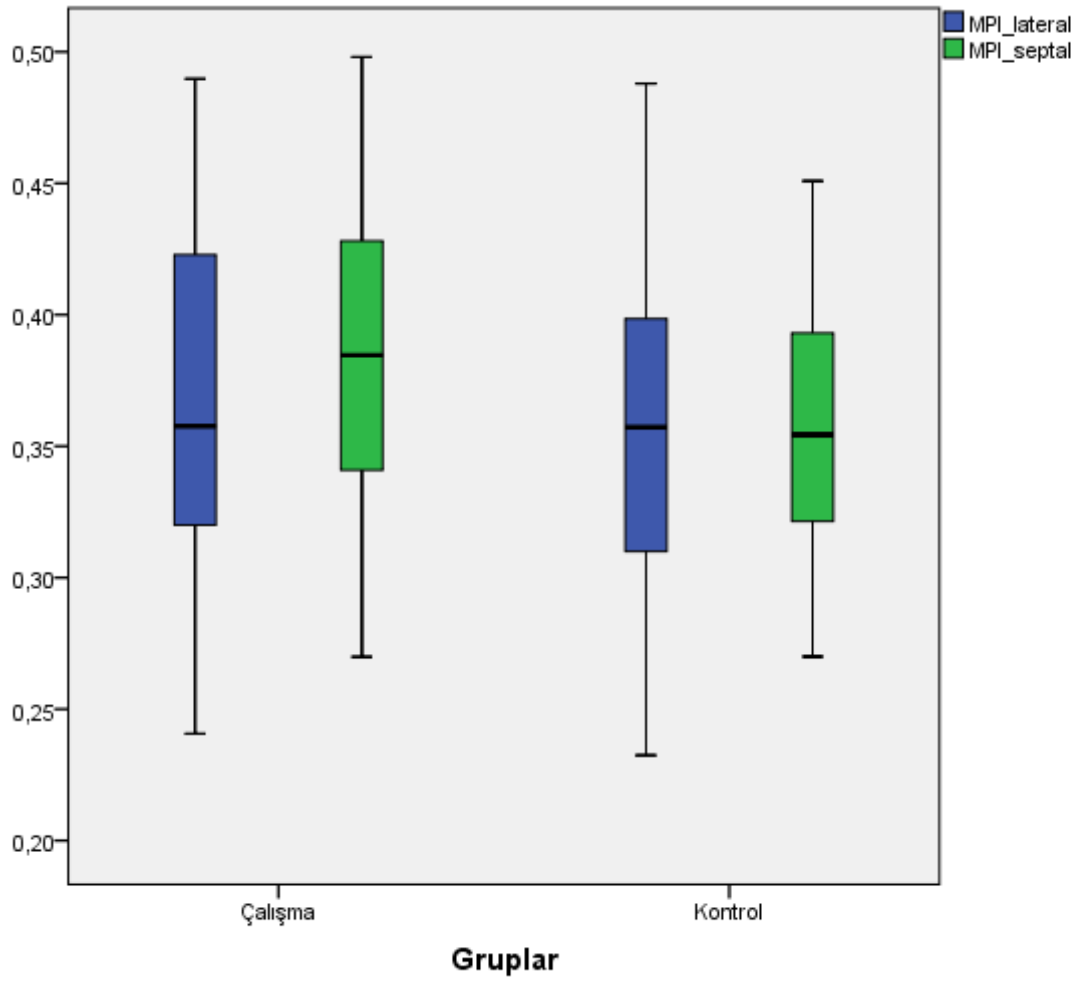
Parametre	Grup I n:13	Grup II n:26	Grup III n:11	Kontrol grubu n:40	P
E' (m/sn)	13.92±2.38	14.08±2.73	13.55±2.93	14.26±2.34	0.813
A' (m/sn)	8.54±2.79	9.62±2.82	9.55±2.31	9.29±2.33	0.496
E'/A'	1.73±0.43	1.56±0.45	1.46±0.35	1.60±0.38	0.345
S m/sn	11.65±2.65	11.55±2.58	12.85±1.90	11.70±2.08	0.748
Triküspit valve	1.86±0.25	1.84±0.32	1.69±0.32	1.78±0.32	0.630
IVGZ ms	44±10.86	48±15.03	49±13.62	45.53±12.21	0.698
IVKZ ms	53±7.75	51.58±9.35	53.09±12.32	53.93±9.99	0.825
EZ	260.85±21.69	278.69±25.26	273.45±28.21	279.13±24.14	0.122
MPI	0.37±0.06	0.36±0.06	0.38±0.09	0.36±0.06	0.697

E: erken diyastolik miyokardiyal hız, A: geç diyastolik miyokardiyal hız, S: sistolik miyokardiyal hız, IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, IVKZ: izovolümetrik kasılma zamanı, EZ: ejeksiyon zamanı, MPI: miyokardiyal performans indeksi

Mitral septal anulüstan ölçülen MPI hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görüldü, triküspit lateral anulüstan ölçülen MPI'lar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.9, şekil 4.2).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

MPI	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Mitral septal anulüs	0.38±0.05	0.35±0.03	0.007
Triküspit lateral anulüs	0.36±0.06	0.35±0.06	0.468

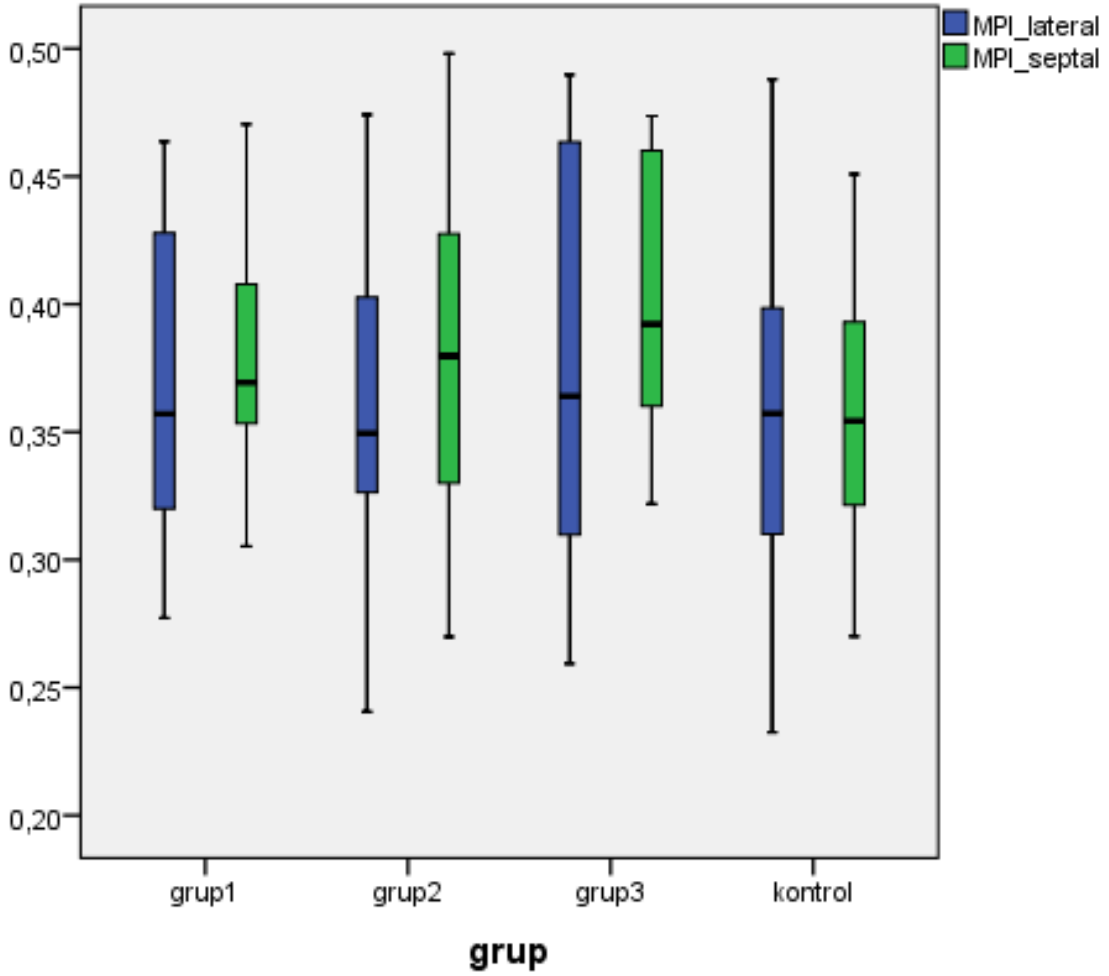


Şekil 4.2. Çalışma grubu ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Mitral septal anulus miyokard performans indeksinin yüksek antrasiklin dozu alan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.10, Şekil 4.3).

Tablo 4.10. Gruplar arasında miyokard performans indeksi karşılaştırmaları

	Grup I	Grup II	Grup III	Kontrol	P
MPI-septal	0.38±0.05	0.38±0.06	0.40±0.06	0.36±0.04	0.042
MPI-lateral	0.37±0.06	0.36±0.06	0.38±0.09	0.36±0.06	0.697



Şekil 4.3. Grupların miyokardiyal performans indeksleri

Çalışma grubunda miyokardiyal performans indeksleri ile kümülatif antrasiklin doz, tanı yaşı ve tedavinin üstünden geçen süre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Miyokard performans indeksi kız ve erkek cinsiyetler arasında benzer bulundu. Septal mitral anulustan ölçülen MPI kızlarda 0.37 ± 0.05 , erkeklerde 0.39 ± 0.05 olup p değeri 0.130, triküspit lateral anulustan ölçülen MPI kızlarda 0.36 ± 0.07 , erkeklerde 0.37 ± 0.07 olup p değeri 0.473 bulundu.

5. TARTIŞMA

Etkili bir antitümör ajan olan antrasiklin grubu ilaçlar 1960 yılından beri çocukluk çağı hematolojik ve solid kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (6). Antrasiklin grubu ilaçların en önemli yan etkisi kardiyotoksisite olduğu bilinmektedir (11). Antrasiklinlere bağlı oluşan kardiyotoksisite akut, subakut ve geç dönemde görülebilmektedir (189, 190). Akut ve subakut kardiyotoksisite mevcut çocukluk çağı kanser tedavi protokollerinde nadiren görülür. Akut kardiyotoksisite uygulama sırasında veya uygulamadan sonraki 24 saat içinde görülür. Tek bir antrasiklin dozundan sonra oluşabilmektedir. ST ve T dalgası değişiklikleri, azalmış QRS voltajı, QT aralığının uzaması gibi spesifik olmayan elektrofizyolojik anormalliklere neden olabilir. Sinüs taşikardisi en yaygın ritim bozukluğu olup, ventriküler, supraventriküler taşikardiler dahil olmak üzere aritmiler bildirilmiştir (124, 191, 192). Bu elektrofizyolojik değişiklikler nadiren ciddi klinik probleme neden olurlar. Subakut kardiyotoksisite uygulamadan sonraki birkaç hafta içinde görülür. Nadiren, ölümcül olabilen perikardit-miyokardit sendromu gelişen subakut kardiyotoksisite vakaları bildirilmiştir (193). Kronik kardiyotoksisite ise antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisitenin en sık görülen şeklidir. Hastalar genellikle subkliniktir. Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite ve geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite olarak ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite genellikle tedavinin ilk yılında gözlenir. Geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite ise kemoterapinin tamamlanmasından en az 1 yıl sonra görülen toksisite şeklidir. Tedavinin tamamlanmasından 15-20 yıl sonraya kadar gelişebilir (130). Antrasiklin kardiyotoksisitesi geri dönüşümsüzdür, bu nedenle kardiyotoksisite riski altındaki hastaların erken teşhisi, kardiyak fonksiyonların desteklenmesi ve tedavinin erken başlanması açısından önemlidir (135). Antrasiklin kardiyotoksisitesi için tanımlanmış risk faktörleri arasında; artmış kümülatif doz, kemoterapinin üstünden geçen sürenin uzun olması, eş zamanlı radyoterapi-kemoterapi, küçük yaşta kemoterapi alma, kız cinsiyet, eşlik eden hastalıklar bulunmaktadır (16).

Çalışmamızda antrasiklinlerin geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite araştırılması planlandı. Tedavilerinin tamamlanmasının üzerinden 12 ay ile 116 ay, ortalama 48.08 ± 27.4 ay geçmiş, tanı yaşları 8 ay ile 17 yıl arasında değişen, medyan 4.5 yıl olan 23 erkek, 27 kız olmak üzere 50 hastanın dahil edildiği hasta grubumuz ile

40 sağlıklı çocuğun dahil edildiği kontrol grubumuz arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Dünya Sağlık Örgütü antrasiklin kardiyak toksisite evrelemesine göre tüm hastalar evre 0 olarak değerlendirildi.

Antrasiklin kardiyotoksitesisi ile ilişkili bilinen en önemli risk faktörü kümülatif dozdur (10, 113, 128). Von Hoff ve ark. (10) 1979 yılında 4018 hasta kaydını retrospektif inceledikleri çalışmada ilacın neden olduğu konjestif kalp yetersizliği görülme sıklığı %2,2 olarak saptanmış ve bunun doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. 400 mg/m² doz alanlarda %3, 550 mg/m² alanlarda %7, 700 mg/m² antrasiklin alanlarda ise %18 sıklıkta konjestif kalp yetersizliği geliştiği saptanmıştır. Swain ve ark. (113) yaptıkları bir çalışmada, doksorubisin alan 630 hastanın 32'sinde konjestif kalp yetersizliği geliştiği, hastaların yaklaşık %26'sının 550 mg/m² lik kümülatif doz antrasiklin sonrası KKY geliştirdiği göstermişlerdir. Speyer ve ark. (194) yaptıkları çalışmada doksorubisin dozu 275-399 mg/m² olan hastaların %4'ünün, 400-500 mg/m² olan hastaların %15'inin, 500 mg/m² üzerinde olan hastaların %28'inin sol ventrikül ejeksiyon değerinde azalma saptamışlardır. Bini ve ark. (195) 82 hasta ile yaptıkları çalışmada 300 mg/m² üstündeki dozların kardiyotoksisite için önemli risk faktörü olduğunu bulmuşlardır. Conyers ve ark. (196)'nın çalışmasında ciddi kardiyak disfonksiyon insidansı; 250 mg/m²'nin altındaki dozlarda %5.1, 250 mg/m²'nin üstündeki dozlarda %25 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, güvenli bir antrasiklin dozu yoktur. Klinik olarak en düşük dozlarda bile kardiyak fonksiyon bozukluğu görülebilir (116). Rathe ve ark. (197) düşük ile orta dozlarda antrasiklin dozunun bile ilerleyen kardiyak disfonksiyona yol açabileceğini göstermiştir. Antrasiklinlerle tedavi edilen çocukların kardiyomiyopati belirtileri açısından hayat boyu izlenmelidir.

Hasta grubumuz aldıkları antrasiklin dozuna göre 3 gruba ayrıldı. Grup I'deki hastaların aldıkları antrasiklin dozu 100-200 mg/m² arasında olup ortalaması 153.2 ± 39.4 mg/m² idi. Hastalar; 1 renal hücreli karsinom, 2 Wilms tümörü, 3 non Hodgkin lenfoma, 7 akut lenfoblastik lösemi (SRG) tanısı almıştı. Grup II'deki hastaların aldıkları antrasiklin dozu 201-299 mg/m², ortalama 240 m/m² olup hastaların hepsi akut lenfoblastik lösemi (IRG) tanısı almıştı. Grup III'teki hastalar 300 mg/m² üstünde ortalama 371.8 ± 106.8 mg/m² antrasiklin almışlardı. Hastalar; 5 akut lenfoblastik

lösemi, 5 akut miyeloblastik lösemi, 1 Hodgkin lenfoma tanısı almıştı. Sadece bir hastamızın aldığı toplam doz 500 mg/m^2 'nin üstündeydi.

Kardiyak fonksiyonların izleminde noninvaziv, kolay uygulanabilir olması nedeniyle ekokardiyografik ölçümler tercih edilmektedir. Konvansiyonel ekokardiyografi ile birlikte doku Doppler ekokardiyografi de kullanılmaktadır. Doku Doppler ekokardiyografi ile dokudan gelen sinyaller kullanılarak miyokardın kontraksiyon hızı ölçülebilmekte, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilebilmektedir. Doku Doppler ile sistolde izovolümetrik kasılma zamanı ve S dalgası olmak üzere iki dalga elde edilir (165). Diyastolde ise izovolümetrik gevşeme zamanı, E' dalgası ve A' dalgası ölçülür (166-168). Ek olarak doku Doppler ekokardiyografi ile miyokard performans indeksi hesaplanabilir. MPI izovolümetrik kasılma ve gevşeme süresi toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile bulunan bir parametredir, böylece ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını global olarak gösterir (169). Antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda geç dönem kardiyotoksisteyi değerlendirmede doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (170-173).

Konvansiyonel ekokardiyografi ile bakılan EF, KF, mapse sol ventrikül sistolik fonksiyonunu, tapse ise sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmekte kullanılır. Literatürde ventriküler sistolik fonksiyonlar genellikle EF ve KF ile değerlendirilmiştir. Huimin Hu ve ark. (23) antrasiklin kemoterapisi alan 131 çocuk hastanın verileri ile yaptıkları çalışmada, 2 hastada klinik kardiyotoksiste geliştiğini gözlemlemişler. Antrasiklin kümülatif dozlarına göre hastaları 3 gruba ayırdıkları çalışmada, gruplar arasında LVEF değerlerinde anlamlı farklılık saptamışlar ($p=0.035$). Bayram ve ark. (198) en az 2 yıldır remisyonda olan, total 100 mg/m^2 antrasiklin almış 60 ALL hastası ve 30 sağlıklı çocuğun sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel ve doku Doppler görüntüleme teknikleri ile değerlendirdikleri çalışmada, hasta ve kontrol grubunun tamamında EF ve KF değerlerini normal bulmuşlardır. Ancak hasta grubunun EF'si, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (69.5 ± 2.3 'e karşı 72.7 ± 3 , $P<0.01$).

Yoldaş ve ark. (199) 45 çocukluk çağı kanseri nedeni ile antrasiklin kemoterapisi almış, tedavisinin üstünden en az 1 yıl geçmiş hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada; konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen EF,

KF ve sol ventrikül enddiastolik çaplarını her iki grupta benzer görürken, doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmesinde kontrol gruba göre sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda azalma olduğunu saptamışlardır.

Prakadeshwari Rajapreyar ve ark. (200) kemoterapinin üstünden en az 3 yıl geçmiş 11 antrasiklin tedavisi almış hasta ve 22 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada konvansiyonel ekokardiyografi sonuçlarını iki grup arasında benzer bulmuşlardır. Doku Doppler ekokardiyografide ise hasta grubunda E' velosite (9.7 ± 1.7 ' e karşı 11.4 ± 1.3 , $p=0.004$) ve E'/A' oranı (1.8 ± 0.5 ' e karşı 2.2 ± 0.4 , $p=0.022$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyon bozukluklarını erken dönemde saptamışlardır.

Baysal ve ark. (201) antrasiklin kemoterapisi almış 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında konvansiyonel ekokardiyografik veriler arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır, ancak doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinde diyastolik fonksiyon bozukluğu saptamışlardır.

Çalışmamızda antrasiklin grubu kemoterapötik almış, tedavisinin üstünden en az 1 yıl geçmiş, ekokardiyografi ile değerlendirilmiş hastaların M mode ve doku Doppler ekokardiyografi parametreleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Geç dönem antrasiklin toksisitesinin varlığını göstermede önemli olan parametrelerin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 2 boyutlu ve M mode ekokardiyografi ile değerlendirilen boyut ve sistolik fonksiyonları benzer bulundu ($p>0.05$). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan parametreler olan ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu yüzdeleri arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. EF; 68.83 ± 6.22 ' e 69.63 ± 5.78 , KF; 38.32 ± 5.11 ' e karşı 38.97 ± 4.86 görüldü. Tüm hastalarda EF %50'nin üstünde görüldü. Aldıkları antrasiklin dozuna göre oluşturulan 3 grup kendi aralarında ve kontrol grubu ile kıyaslandığında konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları arasında farklılık saptanmadı.

Doku Doppler ekokardiyografi ile erken diyastolik miyokardiyal hız (E'), geç diyastolik miyokardiyal hız (A'), sistolik miyokardiyal hız (S), izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ), izovolümetrik kasılma zamanı (IVKZ), ejeksiyon zamanı (EZ) ölçülebilir ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) hesaplanabilir. Ventriküllerin

diyastolik fonksiyonlarının da değerlendirildiği doku Doppler ekokardiyografinin konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (170-173). Konvansiyonel ekokardiyografi ile erken miyokardiyal değişiklikler saptanmayabilir. Erken dönemde gelişen diyastolik disfonksiyonları gösterme de üstündür. Erken dönemde diyastolik fonksiyonların bozulduğu, geç dönemde buna sistolik disfonksiyonun eşlik ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Tassan-Mangina ve ark. (21) yetişkinlerde antrasiklin kemoterapisinin etkilerini değerlendirmek için 20 hastaya tedavi öncesi, tedaviden sonra erken ve geç dönemlerde konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi yapmışlardır. Erken dönemde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarda bozulma, geç dönemde diyastolik disfonksiyonun belirginleştiği ve buna sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği gözlemlenmiştir.

Senju ve ark. (202) antrasiklin tedavisi alan 23 hastayı inceledikleri çalışmalarında miyokard performans indeksindeki değişimin tedavi öncesi değerine bakılmaksızın antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksitenin erken belirlenmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre daha duyarlı bir gösterge olduğunu saptamışlardır. MPI değişiklikleri, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların diğer geleneksel ölçümlerindeki değişikliklerinden daha önce meydana gelir ve subklinik antrasiklin kardiyotoksitesini saptamak için daha hassas noninvaziv bir teknik gibi görünmektedir (170, 203, 204). Kaputsa ve ark. (205) antrasiklin tedavisi sırasında ve tedaviden sonra kardiyotoksiteyi doku Doppler görüntüleme teknikleri ile incelemişlerdir. Yaşları 4.4-16 yıl arasında olan 60 hastayı incelemişlerdir. Tedavisinin üstünden ortalama 2.1 yıl geçen 43 tanesi retrospektif, diğer 17'si prospektif olarak değerlendirilmiş. Retrospektif değerlendirilen hastaların 26'sında (%60'ında) sol ventrikül serbest duvar miyokardiyal hareketi anormallikleri saptanmıştır. Prospektif grup kemoterapiden önce, tedavinin sonunda ve 6 ay sonra olmak üzere seri ekokardiyografik ölçümlerle değerlendirilmiş olup, sol ventrikül serbest duvar hareketi anormallikleri tedavi öncesi 3 (%18) hastada, tedavi bitiminde 14 hastada (%82) saptanmış. Ancak 6 ay sonraki değerlendirmede bu oran %61'e düşmüştür. Antrasiklin tedavisi sırasında veya tedaviden kısa bir süre sonra görülen bölgesel diyastolik duvar hareketleri anormalliklerinin yaygın ancak geçici olabileceği belirtilmiştir.

Yozgat ve ark. (206) antrasiklin uygulanmış çocukların miyokardiyal performanslarını incelemek için, tedavilerinin üzerinden 12 ile 96 ay geçmiş, 30 antrasiklin kemoterapisi almış ALL'li hasta ile 30 sağlıklı çocuğun kardiyak fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmada, sol ventrikül ve sağ ventrikül doku MPI değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır.

Karakurt ve ark. (207) antrasiklin kemoterapisi almış 32 hasta ile yaptıkları çalışmada erken diyastolik disfonksiyonla ilişkili sonuçlara ulaşmışlardır. 32 antrasiklin kemoterapisi almış çocuk ve 22 sağlıklı çocuğun konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Ancak doku Doppler ekokardiyografide diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren E' dalgasını hasta grubunda anlamlı olarak düşük, E/E' oranını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. MPI değerini hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır.

Öcal ve ark. (208) antrasiklin kardiyotoksitesinde MPI kullanımını değerlendirmek için doksorubisin ile tedavi edilen 35 hasta ile 32 sağlıklı çocuğun konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerini karşılaştırmışlar. Doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda İVKZ'i uzamış (38.37 ± 24.43 'e karşı 26.37 ± 15.53 , $p < 0.02$), ejeksiyon zamanını kısaltmış (231.91 ± 28.87 ve 256.21 ± 19.55 , $p < 0.001$) bulmuşlardır. İVGZ; hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Hastalarda MPI kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak artmış bulunmuştur.

Çalışmamızda septal mitral anulustan ölçülen doku Doppler ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna göre İVGZ ve MPI değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre E' velosite (11.78 ± 2.53 'e karşı 12.44 ± 2.09 , $p = 0.069$), E'/A' velosite oranı (2.01 ± 0.45 'e karşı 2.15 ± 0.61 , $p = 0.204$), S velosite (7.56 ± 1.84 'e karşı 7.84 ± 1.44 , $p = 0.078$) ölçümleri ve EZ (275 ± 19 'e karşı 282 ± 26 , $p = 0.173$) istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte daha düşük değerlerde saptandı. İVKZ ise her iki grupta benzer olarak gözlemlendi. Triküspit lateral anulustan ölçülen doku Doppler parametrelerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hasta grubunda sol ventrikül fonksiyonlarında etkilenme gözlemlendi, ancak sağ ventrikül fonksiyonları hasta ve kontrol grubunda benzer görüldü.

Yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen değerler normal iken doku Doppler ekokardiyografi ile farklı sonuçlar elde edilmiştir (199-201, 207). Bu nedenle antrasiklin kardiyotoksitesisi izleminde hastaların kardiyak durumlarının konvansiyonel ekokardiyografi ile birlikte, doku Doppler görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi önemlidir.

Antrasiklin kardiyotoksitesisi ile ilişkili en önemli risk faktörü olarak kümülatif doz tanımlanmıştır (10, 113, 128). Aldıkları antrasiklin dozlarına göre hastaları 3 gruba ayırdık. Subgrupları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise 300 mg/m² üzerinde antrasiklin almış grupta mitral septal anulus MPI'nın daha yüksek olduğu görüldü (Grup I: 0.38±0.05, Grup II: 0.38±0.06, Grup III: 0.40±0.06, kontrol: 0.36±0.04, p=0.042). Bu 300 mg/m² üstü antrasiklin almış grup III ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Grup I ile kontrol grubu ve grup II ile kontrol grubu arasında mitral septal anulus MPI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Lee ve ark. (209) erişkin hastalarda diyastolik fonksiyon anormalliklerinin, sistolik fonksiyon anormalliklerine kıyasla daha düşük dozda antrasiklin alanlarda ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu'Lock ve ark. (210) ise diyastolik disfonksiyon bulgularının antrasiklin tedavisi ile ilişkili olduğunu, ancak antrasiklin dozuyla doğrusal bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Antrasiklin kardiyotoksitesisi, dozun kümülatif etkisinden çok bireyin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir.

Konvansiyonel ekokardiyografi bulguları normalken, doku Doppler ile yapılan ölçümlerde kontrol grubuna göre farklılıklar saptadık. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren EF ve KF sonuçlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık. Ancak doku Doppler ekokardiyografide, septal mitral anulus ölçümlerinde, sol ventrikül sistolik fonksiyonları gösteren S velosite ve ejeksiyon zamanını, istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gözlemledik. Aynı şekilde diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak IVGZ hasta grubunda anlamlı olarak yüksek, E' velosite ve E'/A' oranı düşük tespit edildi. Ventrikül global fonksiyonu hakkında bilgi veren mitral septal anulus MPI değeri de hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek, ayrıca

subgruplar karşılaştırıldığında 300 mg/m² doz üzeri antrasiklin alan grupta anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi sonuçları normal, doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde kardiyotoksisite ile uyumlu bulgular saptanması, antrasiklin kardiyotoksisitesini göstermede doku Doppler ekokardiyografinin daha duyarlı olduğunu gösterdi. Özellikle 300 mg/m² üzerinde antrasiklin alan hastalarda kardiyak fonksiyonların etkilendiğini, artan kümülatif dozun geç dönem kardiyotoksisite gelişmesinde etkili olabilecek bir faktör olduğunu tespit ettik.

Antrasiklin grubu kemoterapötik almış hastalar kardiyak toksisite açısından uzun süreli izlenmeli, riskli hastalarda konvansiyonel EKO ile birlikte doku Doppler ekokardiyografi de yapılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 23 erkek, 27 kız olmak üzere 50 hastanın dahil edildiği hasta grubu ile 40 sağlıklı çocuğun dahil edildiği kontrol grubu arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
2. Hastaların tedavilerinin tamamlanmasının üzerinden geçen süre 12 ay ile 116 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 48.08 ± 27.4 ay, medyan 39 aydı.
3. Toplam antrasiklin dozu grup I'de $100-200 \text{ mg/m}^2$, grup II'de $201-299 \text{ mg/m}^2$, grup III'te $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ olmak üzere hastalar 3 alt gruba ayrıldı. Grup I'de; 1 renal hücreli karsinom, 2 Wilms tümörü, 3 non Hodgkin lenfoma, 7 akut lenfoblastik lösemi (SRG) tanısı alan 13 hasta, grup II'de; akut lenfoblastik lösemi (IRG) tanısı alan 26 hasta, grup III'te; 5 akut lenfoblastik lösemi, 5 akut miyeloblastik lösemi, 1 Hodgkin lenfoma tanısı alan 11 hasta bulunmaktaydı.
4. Hasta ve kontrol grubu arasında ve subgruplar arasında kalp atım hızları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
5. Dünya Sağlık Örgütü antrasiklin kardiyak toksisite evrelemesine göre tüm hastalar evre 0 olarak değerlendirildi.
6. 2 boyutlu ve M mode ekokardiyografi sonuçları hasta ve kontrol grubunda ve subgruplar arasında benzer saptandı ($p>0.05$).
7. Septal mitral anulustan ölçülen doku Doppler ekokardiyografi sonuçlarında; hasta grubunda kontrol grubuna göre IVGZ daha uzun, MPI daha yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre E' velosite, E'/A' velosite oranı, S velosite ölçümleri ve EZ istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte daha düşük değerlerde saptandı ($p>0.05$).
8. Alt gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 300 mg/m^2 üzerinde antrasiklin almış grupta mitral septal anulus MPI'nın daha yüksek olduğu görüldü. Grup I ile kontrol grubu ve grup II ile kontrol grubu arasında mitral septal anulus MPI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grup III ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı.
9. Triküspit lateral anulustan ölçülen doku Doppler ekokardiyografi sonuçlarında gruplar ve subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
10. Kız ve erkek cinsiyet arasında miyokard performans indeksleri benzer bulundu ($p>0.05$).

11. Antrasiklin grubu kemoterapötik alan hastalar geç dönem kardiyak toksisite açısından uzun süreli izlenmelidir.
12. Riskli hastalar konvansiyonel ekokardiyografinin yanında doku Doppler ekokardiyografi ile de değerlendirilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625-34.
2. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(15):1572-82.
3. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):808-15.
4. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. Expert opinion on pharmacotherapy. 2007;8(8):1039-58.
5. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy. *Pediatric Drugs*. 2005;7(3):187-202.
6. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333-53.
7. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1662-70.
8. Liang DC, Chan TT, Lin KH, Lin DT, Lu MY, Chen SH, et al. Improved treatment results for childhood acute myeloid leukemia in Taiwan. *Leukemia*. 2006;20(1):136-41.
9. Preobrazhenskaya MN, Tevyashova AN, Olsufyeva EN, Huang K-F, Huang H-S. Second generation drugs-derivatives of natural antitumor anthracycline antibiotics daunorubicin, doxorubicin and carminomycin. *Journal of Medical Sciences*. 2006;26(4):119-28.

10. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91(5):710-7.
11. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar H-J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer treatment reviews*. 2004;30(2):181-91.
12. Helene J. van der Pal, Elvira C. van Dalen, Evelien van Delden, Irma W. van Dijk, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1429-37.
13. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):600-6.
14. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2012;23(7):155-66.
15. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Annals of internal medicine*. 1996;125(1):47-58.
16. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525-33.
17. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(4):1544-52.
18. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(2):545-50.
19. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Seminars in oncology*; 1998;25(10):72-85

20. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(5):394.
21. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7(2):141-6.
22. Jassal DS, Han SY, Hans C, Sharma A, Fang T, Ahmadie R, et al. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):418-24.
23. Hu H, Zhang W, Huang D, Yang Q, Li J, Gao Y. Cardiotoxicity of anthracycline (ANT) treatment in children with malignant tumors. *Pediatric hematology and oncology*. 2018;35(2):111-20.
24. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3163-72.
25. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290(12):1583-92.
26. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
27. Miller RW, Young JL, Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer*. 1995;75(1):395-405.
28. Kutluk MT, Yesilipek A, Group TPO, Society TPH. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *J Clin Oncol*. 2013;31(15):10067

29. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician*. 2014;89(9):731-8.
30. Lanzkowsky P. Leukemias. In: Philip Lanzkowsky, editor. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. Boston, MA: Elsevier; 2005;415-29.
31. Barry L, editor. *Leukemia: A Research Report*: DIANE Publishing; 1993;15-34.
32. Sandler DP, Ross JA, editors. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Seminars in oncology*; 1997;24(1):3-16
33. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339(9):605-15.
34. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan And Oski's Hematology and Oncology Of Infancy And Childhood. 8th ed. London, United Kingdom: Elsevier Health Sciences; 2015;1527-50.
35. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology*. 3th ed. Blackwell Publishing 2006;450-481.
36. Roganovic J. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. In: Guenova M, Balatzenko G, editors. *Leukemia*. Rijeka: IntechOpen; 2013;39-74.
37. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental health perspectives*. 2006;115(1):138-45.
38. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
39. Tan M, Fong R, Lo M, Young R. Lenalidomide and secondary acute lymphoblastic leukemia: a case series. *Hematological oncology*. 2017;35(1):130-4.
40. Foster LH, Portell CA. The role of infectious agents, antibiotics, and antiviral therapy in the treatment of extranodal marginal zone lymphoma and other low-grade lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(6):28.

41. Mahoney MC, Moysich KB, McCarthy PL, Jr., McDonald RC, Stepanenko VF, Day RW, et al. The Chernobyl childhood leukemia study: background & lessons learned. *Environ Health*. 2004;3(1):12.
42. Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res*. 1998;150(5):30-41.
43. Sali D, Cardis E, Sztanyik L, Auvinen A, Bairakova A, Dontas N, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int J Cancer*. 1996;67(3):343-52.
44. Miller RW. Persons with exceptionally high risk of leukemia. *Cancer Res*. 1967;27(12):2420-3.
45. Moloney WC. Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med*. 1955;253(3):88-90.
46. Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ*. 2002;324(7332):283-7.
47. Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, et al. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology*. 2003;14(5):569-77.
48. Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect*. 1997;105(10):1068-77.
49. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998;106(3):893-908.
50. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Riccardo R, editor. *Orphanet Encyclopedia*. 2004;41-53.
51. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Imbach P, Kühne T, Arceci RJ, editors. *Pediatric Oncology, A Comprehensive Guide*. 3 ed: Springer International Publishing; 2014. p. 5-20.
52. Uzunhan T. A., Karakaş Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12(1):6-15.

53. Smith M, Bleyer A, Crist W, Murphy S, Sallan SE. Uniform criteria for childhood acute lymphoblastic leukemia risk classification. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(2):680-1.
54. A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009.
55. William L Carol and Teena Bhatla Acute Lymphoblastic Leukemias. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish J editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 6th ed. Boston, MA: Elsevier; 2016;367-88.
56. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
57. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577.
58. Clarke SA, Eiser C. Health behaviours in childhood cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1373-84.
59. Chatelut E, Delord J-P, Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Investigational new drugs*. 2003;21(2):141-8.
60. Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med*. 1977;137(1):97-9.
61. Alkhuja S, Ulrich H. Acute renal failure from spontaneous acute tumor lysis syndrome: a case report and review. *Ren Fail*. 2002;24(2):227-32.
62. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med*. 1980;68(4):486-91.
63. Cairo, M. S., Coiffier, B., Reiter, A., Younes, A., & TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British journal of haematology*. 2010;149(4):578-86.

64. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2767-78.
65. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004;100(2):228-37.
66. Zwitserloot AM, Mavinkurve-Groothuis AM, Galama JM, Verweij PE, Hoogerbrugge PM, Warris A. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2012;44(5):355-62.
67. Truelove E, Fielding A, Hunt B. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2013;27(3):553.
68. Bhatia R, Rowley HD, Mosher JC, Alsheik NH, Aagaard-Kienitz B, Diamond CD, et al. Extensive sinovenous thrombosis and hemorrhagic infarction during therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(1):93-7.
69. Urbach DR, Rotstein OD. Typhlitis. *Can J Surg*. 1999;42(6):415-9.
70. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;109(2):341-50.
71. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, Mohammad Z, Jones EL, Parmar C, et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients--experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J Pediatr Surg*. 2009;44(2):381-5.
72. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159(1):18-27.
73. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in

- children with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(1):73-8.
74. Akyay A, Olcay L, Sezer N, Atay Sonmez C. Muscle strength, motor performance, cardiac and muscle biomarkers in detection of muscle side effects during and after acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(8):594-8.
 75. Hudson M. Late complications after leukemia therapy. In: Ching-Hon Pui, editor. *Childhood leukemias*. 3th ed. Cambridge university press 2012:701-720
 76. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):1063-71.
 77. Tonorezos ES, Oeffinger KC. Survivorship after childhood, adolescent, and young adult cancer. *Cancer J*. 2008;14(6):388-95.
 78. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, Robert A, Alexopoulou O, Vermynen C, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clinical endocrinology*. 2008;69(5):819-27.
 79. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(3):432-7.
 80. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3558-62.
 81. Özdemir, ZC, et al. The Frequency of Metabolic Syndrome and Serum Osteopontin Levels in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2018;7(4): 480-487.

82. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5277-82.
83. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):324-31.
84. Harten G, Stephani U, Henze G, Langermann HJ, Riehm H, Hanefeld F. Slight impairment of psychomotor skills in children after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr*. 1984;142(3):189-97.
85. Moore IM, Espy KA, Kaufmann P, Kramer J, Kaemingk K, Miketova P, et al., editors. Cognitive consequences and central nervous system injury following treatment for childhood leukemia. *Seminars in oncology nursing*. 2000;16(4):279-90
86. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, Van Veldhuizen A, Huisman J, Kamphuis R, et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *ISPACC. International Study Group on Psychosocial Aspects of Childhood Cancer. Lancet*. 1994;344(8917):224-7.
87. Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1988;29(6):839-52.
88. Turhan AB, Tulin Fidan S, Yazar C, Nazli Sakalli E, Ozdemir ZC, Bor O. Neurocognitive Consequences of Childhood Leukemia and Its Treatment. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(1):62-9.
89. Thompson SJ, Leigh L, Christensen R, Xiong X, Kun LE, Heideman RL, et al. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1802-8.

90. Ek T, Josefson M, Abrahamsson J. Multivariate analysis of the relation between immune dysfunction and treatment intensity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(7):1078-87.
91. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):967-72.
92. Hovi L, Era P, Rautonen J, Siimes MA. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer*. 1993;72(1):276-81.
93. Wright MJ, Halton JM, Martin RF, Barr RD. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1998;31(2):86-90.
94. Mostoufi-Moab S, Brodsky J, Isaacoff EJ, Tsampalieros A, Ginsberg JP, Zemel B, et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3584-92.
95. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(3):195-205.
96. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG. Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2008;113(11):3248-56.
97. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3066-72.
98. Varan A, Kebudi R. Secondary malignant neoplasms after childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28(5):345-53.
99. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1330-6.

100. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, Dodge RK, George SL, Rivera GK, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 1989;321(3):136-42.
101. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):618-29.
102. Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339:900-5.
103. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Marky I, Skjeldestad FE, Kristinsson JR, et al. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(6):459-66.
104. Pajari U, Lanning M. Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Medical and pediatric oncology.* 1995;24(5):310-4.
105. Di AM, Cassinelli G, Arcamone F. The discovery of daunorubicin. *Cancer treatment reports.* 1981;65(4):3-8.
106. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, et al. Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. Peucetius* var. *caesius*. *Biotechnology and bioengineering.* 1969;11(6):1101-10.
107. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Scoppa S, Hachey M, Ries L, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2009;18(4):1033-40.
108. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews.* 2004;56(2):185-229.
109. Chaires JB. Biophysical chemistry of the daunomycin-DNA interaction. *Biophysical chemistry.* 1990;35(2-3):191-202.

110. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(7):2237-43.
111. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-14.
112. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004;351(2):120-1.
113. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(11):2869-79.
114. Purkayastha K, Seth R, Seth S, Lyon AR. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Review and algorithmic approach toward evaluation. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*. 2017;3(2):82.
115. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(26):1738-44.
116. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(12):2629-36.
117. Lipshultz SE, Colan SD. Cardiovascular trials in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):769-73.
118. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1677-82.

119. Levitt G, Dorup I, Sorensen K, Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? *British journal of haematology*. 2004;124(4):463-8.
120. Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Armstrong FD, Constine LS, Friedman DL, et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Current opinion in pediatrics*. 2007;19(1):23-31.
121. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD005006.
122. Jain D, Russell RR, Schwartz RG, Panjath GS, Aronow W. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Current cardiology reports*. 2017;19(5):36.
123. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
124. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987;60(6):1213-8.
125. Gottlieb SL, Edmiston WA, Jr., Haywood LJ. Late, late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest*. 1980;78(6):880-2.
126. Shakir DK, Rasul KI. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. *Journal of clinical medicine research*. 2009;1(1):8-12
127. Kremer L, van Dalen E, Offringa M, Ottenkamp J, Voute P, AMC EK. Anthracycline induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: a long-term follow-up study. 2001;19(1):191-6
128. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Bmj*. 2009;339:b4606.

129. Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer*. 1992;70(11):2637-41.
130. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Medical and pediatric oncology*. 1995;24(6):352-61.
131. Dodwell D. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12(3):145-152.
132. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama*. 1991;266(12):1672-7.
133. Skinner, R., Wallace, W. H. B., & Levitt, G. (2007). Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how?. *Archives of disease in childhood*, 92(3), 257-60.
134. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-67.
135. Sundberg KK, Lampic C, Bjork O, Arvidson J, Wettergren L. Positive and negative consequences of childhood cancer influencing the lives of young adults. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13(3):164-70.
136. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*. 2012;18(11):1639-42.
137. Dillenburg RF, Nathan P, Mertens L. Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. *European journal of pediatrics*. 2013;172(9):1149-60.
138. Peters JH, Gordon GR, Kashiwase D, Acton EM. Tissue distribution of doxorubicin and doxorubicinol in rats receiving multiple doses of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1981;7(1):65-9.

139. Goffart S, von Kleist-Retzow JC, Wiesner RJ. Regulation of mitochondrial proliferation in the heart: power-plant failure contributes to cardiac failure in hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004;64(2):198-207.
140. Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, Madonna R, Novo G, Pepe A, et al. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2016;17(1):3-11.
141. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British journal of haematology.* 2005;131(5):561-78.
142. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(2):145-53.
143. Broeyer FJ, Osanto S, Suzuki J, de Jongh F, van Slooten H, Tanis BC, et al. Evaluation of lecithinized human recombinant super oxide dismutase as cardioprotectant in anthracycline-treated breast cancer patients. *British journal of clinical pharmacology.* 2014;78(5):950-60.
144. Deweese JE, Osheroff MA, Osheroff N. DNA topology and topoisomerases: teaching a “knotty” subject. *Biochemistry and Molecular Biology Education.* 2009;37(1):2-10.
145. Yeh ET, Vejpongsa P. Subclinical cardiotoxicity associated with cancer therapy: early detection and future directions. *Journal of the American College of Cardiology;* 2015;65(23):2523-5
146. C Pereira G, M Silva A, V Diogo C, S Carvalho F, Monteiro P, J Oliveira P. Drug-induced cardiac mitochondrial toxicity and protection: from doxorubicin to carvedilol. *Current pharmaceutical design.* 2011;17(20):2113-29.
147. Wallace DC. Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *American heart journal.* 2000;139(2):70-85.
148. Lebrecht D, Kokkori A, Ketelsen UP, Setzer B, Walker UA. Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *J Pathol.* 2005;207(4):436-44.

149. Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen UP, Haberstroh J, Walker UA. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(19):2423-9.
150. Elliott P, editor Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Seminars in oncology*; 2006;33(8):2-7.
151. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer treatment reports*. 1978;62(6):857-64.
152. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(4):237-47.
153. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(8):2270-6.
154. Ali MK, Buzdar AU, Ewer MS, Cheng RS, Haynie TP. Noninvasive cardiac evaluation of patients receiving adriamycin-containing adjuvant chemotherapy (FAC) for stage II or III breast cancer. *J Surg Oncol*. 1983;23(3):212-6.
155. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017;31(1):63-75.
156. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-8.
157. Porcel JM. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(4):215-9.
158. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin

- treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *European journal of haematology*. 1999;62(2):135-41.
159. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
160. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria BK. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Critical care medicine*. 2007;35(8):309-13.
161. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
162. Oh JK, Seward JB, Tjik AJ. Assessment of Diastolic Function. 'The Echo Manual? Oh JK, Seward JB, Tjik AJ (eds) Lippincott Williams And Wilkins, Philadelphia 1999. 45-57.
163. Isaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(5):431-42.
164. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7(2):67-76.
165. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(2):85-96.
166. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. *Am J Cardiol*. 1998;81(12):49-57.

167. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoğlu H, Korkmaz M, Flachskampf F, Garcia M, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart*. 2002;87(4):336-9.
168. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WJ, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J*. 1996;132(3):648-56.
169. Chuwa T, Rodeheffer RJ. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J cardiol*. 1995;26(35):7-366.
170. Öcal B, Oğuz D, Karademir S, Birgen D, Yüksek N, Ertem U, et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatric cardiology*. 2002;23(5):522-7.
171. Xu XY, Huang MR, Tang JY, Zhang YQ, Wu YR, Zhou M. [Evaluation of early monitoring of cardiotoxicity induced by anthracyclines]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(6):490-4.
172. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86(11):1279-81.
173. Yildirim A, Tunaoglu FS, Pinarli FG, Ilhan M, Oguz A, Karadeniz C, et al. Tissue and flow myocardial performance index measurements taken during dobutamine stress echocardiography for early diagnosis of late anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(1):96-105.
174. Evim MS, Güneş A, Baytan B, Bostan Ö. Talasemi majorlu hastalarda serum NT probnp düzeyi, kalp T2 MRI ve doku Doppler ölçümlerinin kardiyak disfonksiyonun tanisinda ve takibindeki yeri. 9. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi. 24-28 Mayıs 2013, Van.

175. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD005008.
176. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94(1):25-36.
177. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD003917.
178. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Molecular and Clinical Oncology.* 2019;11(1):15-23.
179. van Dalen EC, Caron HN, Kremer LC. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: the evidence. *Eur J Cancer.* 2007;43(7):1134-40.
180. Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, Goso C, Manzini S, Maggi CA. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2001;414(1):71-8.
181. Sacco G, Mario B, Lopez G, Evangelista S, Manzini S, Maggi CA. ACE inhibition and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Vascul Pharmacol.* 2009;50(5-6):166-70.
182. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.
183. Baker WL, Anglade MW, Baker EL, White CM, Kluger J, Coleman CI. Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2009;35(3):521-7.

184. Kumar A, Kaur H, Devi P, Mohan V. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacol Ther.* 2009;124(3):259-68.
185. Kaiserová H, Šimůnek T, Van Der Vijgh WJ, Bast A, Kvasničková E. Flavonoids as protectors against doxorubicin cardiotoxicity: role of iron chelation, antioxidant activity and inhibition of carbonyl reductase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 2007;1772(9):1065-74.
186. Bör Ö, Çubukçu M, Şahintürk V, İnal M, Sütken E. Doksorubisine bağlı kardiyotoksosite ve nefrotoksosite oluşumunda lipid peroksidasyonunun rolü ve enoksaparinin koruyucu etkisi. *Türk Hematoloji Derneği XXXI. Hematoloji Kongresi.* 23-28 Eylül 2004, Antalya.
187. Feijen EA, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJ, Caron HN, et al. Equivalence Ratio for Daunorubicin to Doxorubicin in Relation to Late Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3774-80.
188. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, Raquin MA, Lacour B, Sommelet D, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1074-81.
189. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol.* 2000;7(1):53-62.
190. Scully RE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):122-8.
191. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev.* 1976;3(3):111-20.
192. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(6):955-61.
193. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(6):873-9.

194. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):117-27.
195. Bini I, Asaftei SD, Riggi C, Tirtei E, Manicone R, Biasin E, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with paediatric bone sarcoma and soft tissue sarcoma. *Cardiol Young*. 2017;27(9):1815-22.
196. Conyers R, Costello B, La Gerche A, Tripaydonis A, Burns C, Ludlow L, et al. Chemotherapy-related cardiotoxicity: are Australian practitioners missing the point? *Intern Med J*. 2017;47(10):1166-72.
197. Rathe M, Carlsen NL, Oxhoj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):663-7.
198. Bayram C, Cetin I, Tavit B, Yarali N, Ekici F, Isik P, et al. Evaluation of cardiotoxicity by tissue Doppler imaging in childhood leukemia survivors treated with low-dose anthracycline. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(4):862-6.
199. Yoldas T, Yesil S, Karademir S, Sahin G, Arman Orun U, Dogan V, et al. Evaluation of long-term cardiac side effects of anthracycline chemotherapy by conventional and non-conventional echocardiographic methods in childhood cancer survivors. *Cardiol Young*. 2019;29(7):904-9.
200. Rajapreyar P, Lorenzana A, Prabhu A, Szpunar S, Anne P. Tissue Doppler Imaging and Focal, Late-Onset Anthracycline-Induced Cardiovascular Disease in Long Term Survivors of Childhood Cancer: A Research Article. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):1-4.
201. Baysal T, Koksall Y, Oran B, Sen M, Unal E, Cimen D. Cardiac functions evaluated with tissue Doppler imaging in childhood cancers treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(1):13-23.
202. Senju N, Ikeda S, Koga S, Miyahara Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, et al. The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies. *Heart Vessels*. 2007;22(6):393-7.

203. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *The American journal of cardiology*. 2001;87(9):1120-2.
204. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniels O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(7):1099-108.
205. Kapusta L, Groot-Loonen J, Thijssen JM, DeGraaf R, Daniels O. Regional cardiac wall motion abnormalities during and shortly after anthracyclines therapy. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(5):426-35.
206. Yozgat Y, Okutan V, Kürekçi AE, Atay AA, Karaarslan U, Lenk MK, et al. Antrasiklin uygulanmış çocuk hastaların miyokardiyal performanslarının değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013; 3(3):191-7.
207. Karakurt C, Kocak G, Ozgen U. Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy. *Echocardiography*. 2008;25(8):880-7.
208. Ocal B, Oguz D, Karademir S, Birgen D, Yuksek N, Ertem U, et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(5):522-7.
209. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(1):184-8.
210. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: A prospective study. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(4):252-63.

