

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LÖSEMİ DIŞI KANSERLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN
UYGULANIMINA BAĞLI KRONİK KARDİYOTOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Eviç Zeynep BAŐAR TAŐDEMİR

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

2011

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LÖSEMİ DIŞI KANSERLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN
UYGULANIMINA BAĞLI KRONİK KARDİYOTOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Eviç Zeynep BAŐAR TAŐDEMİR

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Funda ÇORAPCIOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Őükrü HATUN

Etik Kurul Onayı: İAEK 7/8 31.03.2009

2011

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	I
ÖNSÖZ.....	III
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Antrasiklinlerin Genel Özellikleri	2
2.1.1. Adriamisin	3
2.1.1.1. Adriamisinin Genel Özellikleri	3
2.1.1.2. Adriamisinin Yan Etkileri	4
2.1.1.3. Adriamisin ve Kardiyotoksisite.....	5
2.1.2. Daunorubisin	6
2.1.3. Epirubisin	6
2.1.4. İdarubisin.....	7
2.2. Kardiyotoksisite	7
2.2.1. Patogenez	7
2.2.2. Klinik Özellikler.....	8
2.2.3. Kronik Kardiyotoksisitede Risk Faktörleri	9
2.3. Kardiyotoksisiteye Yaklaşım ve İzlem.....	11
2.3.1. Akciğer Grafisi	12
2.3.2. Elektrokardiyografi	12
2.3.3. Holter Monitorizasyonu	13
2.3.4. Egzersiz Testleri	13
2.3.5. Ekokardiyografi.....	13
2.3.5.1. Sistolik Fonksiyon Değerlendirilmesi	14
2.3.5.2. Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesi	14
2.3.5.3. Dolum Örnekleri ve Diyastolik Fonksiyon Bozukluğunun Derecelendirilmesi	15
2.3.5.4. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	16

2.3.6. Radyonüklid Ventrikülografi	19
2.3.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
2.3.8. Endomyokardiyal Biyopsi	21
2.3.9. Natriüretik Peptidler	21
2.3.9.1. Natriüretik Peptidlerin Yapısı	22
2.3.9.2. Natriüretik Peptidlerin Salgılandıkları Yerler ve Depolanması	22
2.3.9.3. Natriüretik Peptid Sentezi	22
2.3.9.4. Natriüretik Peptidlerin Vücuttaki Fonksiyonları	24
2.3.9.5. Natriüretik Peptid Metabolizması	25
3. HASTALAR ve YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri	26
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	26
3.3. Hastaların Değerlendirilmesi	26
3.4. Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi	27
3.4.1. Öykü ve Fizik Muayene	27
3.4.2. Elektrokardiografi	27
3.4.3. Holter Monitorizasyonu	27
3.4.4. Ekokardiografik Değerlendirme	28
3.4.5. Radyonüklid Ventrikülografi	30
3.4.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	30
3.4.7. Beyin Natriüretik Peptid	32
3.5. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	56
8. İNGİLİZCE ÖZET	58
9. KAYNAKLAR	60

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda emek veren hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Funda Çorapcıoğlu'na,

Eğitimim süresince bana emeği geçen ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Őükrü Hatun ve Prof. Dr. AyŐe Sevim Gökalp başta olmak üzere kliniğimizin tüm öğretim üyelerine, tez hastalarımın izleminde desteğini esirgemeyen ocuk Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kadir Babaoğlu'na ve yan dal asistanı Dr. Köksal Binnetoğlu'na, Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gözde Dağlıöz Görür'e, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yonca Anık'a ve araŐtırma görevlisi Dr. Zakir Sakcı'ya, hastalarımın MRG çekimlerinde özveri ile desteğini esirgemeyen Hamiyet Demirkıran'a, tezimin istatistiksel analizinde desteği nedeniyle Halk Sağlığı Anabilim Dalı asistanlarından Melike Erkoç'a

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

Hayatım boyunca gösterdikleri hoŐgörü ve desteklerinden ötürü sevgili ailem AyŐe, Ceyda ve İlhan BaŐar ile bu süreçte yanımda olan eŐim Vural TaŐdemir'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Eviç Zeynep BAŐAR TAŐDEMİR

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
RNV:	Radyonüklid ventrikülografi
MUGA:	“Multiple gated” akuzüsyon
ERNV:	Denge radyonüklit ventrikülografi
BNP:	Beyin natriüretik peptid
DNR:	Daunorubisin
ADR:	Adriamisin
FDA:	"Food and Drug Administration"
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
FK:	Fraksiyonel kısalma
LVM:	Sol ventrikül Kitlesi
LVPWd:	Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
LVEDd:	Sol ventrikül diastol sonu çapı
LVESd:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
İVSD:	İnterventriküler septum kalınlığı
Ao:	Aort çapı
La:	Sol atriyum çapı
E:	Erken diastolik dalga
A:	Geç diastolik dalga
E/A:	Erken diastolik dalganın geç diastolik dalgaya oranı
E´:	Doku dopplerde erken diastolik dalga
A´:	Doku dopplerde geç diastolik dalga
E´/A´:	Doku dopplerde erken diastolik dalganın geç diastolik dalgaya oranı
Sm:	Sistolik dalga
İVKZ:	İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

İVRZ:	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
MPİ:	Miyokarial perfüzyon indeksi
TDİ:	"Pulsed" dalga doku doppler
RDD:	Renkli doku doppler
İVK:	İzovolümik kontraksiyon
İVR:	İzovolümik relaksasyon
Mİ:	Miyokard infaktüsü
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
SPECT:	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi
ANP:	Atriyal natriüretik peptid
BNP:	Beyin natriüretik peptid
CNP:	C-tip natriüretik peptid
CAT:	Sitozin, Adenin, Timin
GATA:	Guanin, Adenin, Timin, Adenin
PER:	Maksimum boşalım hızı
TPER:	Maksimum boşalım hızına ulaşma zamanı
PFR:	Maksimum dolum hızı
TPFR:	Maksimum doluma ulaşma zamanı
B-FFE:	"Balanced Fast Field Echo"
B-TFE:	"Balanced Turbo Field Echo"
TR/TE:	"Repetition Time"/"Echo Time"
FOV/RFOV:	"Field of view"/"Region field of view"
ABVD:	Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin
BFM NHL protokolü:	Berlin Frankfurt Münster Grubu non-Hodgkin lenfoma tedavi protokolü
IECESS'92:	"European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study'92"
IRS-IV:	"Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV"
TPOG:	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
ICE/VAC:	İfosfamid, karboplatin, etoposid/vinkristin, adriamisin, siklofosfamid
OEPA:	Onkovin, etoposid, prednisolon, doksorubisin.
VEA	Ventriküler erken atım
SVEA	Supraventriküler erken atım
AV blok	Atriyoventriküler blok

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Holter monitörizasyonunda modifiye Lown-Wolff sınıflaması	28
Tablo 2. Manyetik rezonans görüntüleme parametreleri	31
Tablo 3. Manyetik rezonans görüntülemede sol ventrikül segmentasyonu	32
Tablo 4. Çalışma grubuna ait demografik ve klinik özellikler	35
Tablo 5. Çalışma grubunda antrasiklin uygulamasıyla ilgili özellikler	36
Tablo 6. Çalışma grubundaki hastaların kalp hızlarının EKO ve Holter monitorizasyonu ile karşılaştırılması	37
Tablo 7. Çalışma grubundaki hastaların Holter monitorizasyon patolojilerinin değerlendirilmesi	38
Tablo 8. Çalışma grubunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	39
Tablo 9. Çalışma grubundaki hastaların kardiyak fonksiyonlarının radyonüklid ventrikülografi ile değerlendirilmesi	40
Tablo 10. Çalışma grubunun kardiyak fonksiyonlarının manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi	41
Tablo 11. Çalışma grubunun kardiyak fonksiyonlarının beyin natriüretik peptit düzeyleri ile karşılaştırılması	41
Tablo 12. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre grupların EF değerlerinin EKO, MRG ve MUGA ile değerlendirilmesi	42

Tablo 13. Çalışma grubunda EKO, MR, MUGA, BNP ile saptanan patolojilerin değerlendirilmesi	43
Tablo 14. Mediastinal radyoterapi uygulamasının kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. ADR, DNR, EPI ve IDA'nin yapısı	3
Şekil 2. Natriüretik peptidlerin yapısı	22
Şekil 3. proBNP sentezi	23
Şekil 4. proBNP sentezi	24

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam oranları kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması ve multidisipliner onkolojik tedavi modalitelerinin sistemli olarak uygulanmasıyla artmıştır. Her yıl artan yeni tanı hasta sayısı ile birlikte, 2010 yılında 20-45 yaşları arasında her 250 erişkinden birinin çocukluk çağında kanser tanısıyla tedavi alması olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte yoğunlaştırılmış onkolojik tedavilerin neden olduğu geç yan etkiler, uzun süre yaşam beklentisi bulunan çocuklarda önemli bir morbidite nedeni haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda kanser tedavisinden 30 yıl sonra hastaların %73'ünde kronik sağlık sorunları gelişeceği, %42'sinde de bu sorunların hayatı tehdit eder düzeyde olacağı gösterilmiştir (1,2).

Kardiyotoksisite anti-kanser tedavilerin iyi bilinen geç yan etkilerinden biridir. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların ve radyoterapinin kardiyotoksik etkisi bilinmektedir. Anti-kanser ilaçlardan kardiyotoksik etkisi en iyi tanımlanmış ajanlar antrasiklin grubu antibiyotiklerdir. Antrasiklinlerin çocukluk çağı kanserlerinde geniş uygulama alanı bulunduğu da düşünüldüğünde, bu geç yan etkileri hastaların uzun süreli izleminde hayati öneme sahiptir. Adriamisin pediatrik yaş grubunda özellikle lenfoma, akut lösemiler, yumuşak doku ve kemik sarkomları, Wilms tümörü, nöroblastom ve hepatoblastomda yaygın olarak kullanılmaktadır. Daunorubisin ve idarubisin kullanımı ise daha çok lösemilerle sınırlı kalmıştır (3-5).

Bu çalışmada çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 2003-2010 yıllarında kanser tanısıyla antrasiklin grubu kemoterapötik uygulanan çocuklarda, kronik kardiyotoksisitenin elektrokardiyografi (EKG), holter monitorizasyonu, ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyonüklid ventrikülografi (MUGA) ve biyokimyasal belirteçlerden serum beyin natriüretik peptid (BNP) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma çocuklarda tüm non-invaziv metodları birlikte değerlendirerek duyarlılıklarını kıyaslayan ilk çalışma olacaktır. Çalışmanın sonucunda özellikle subklinik kardiyak disfonksiyonu belirlemede metodların duyarlılıkları karşılaştırılarak, hastaların izlem algoritmaları için yöntem önerisi belirlenmesi planlanmıştır.

Çalışma Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nın izleminde olan kanserli çocuklarda Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Radyoloji ve Nükleer Tıp Anabilim Dallarının ve Biyokimya Anabilim Dalı desteğindeki merkez laboratuvarının katkısını gerektiren multidisipliner bir çalışma özelliğindedir.

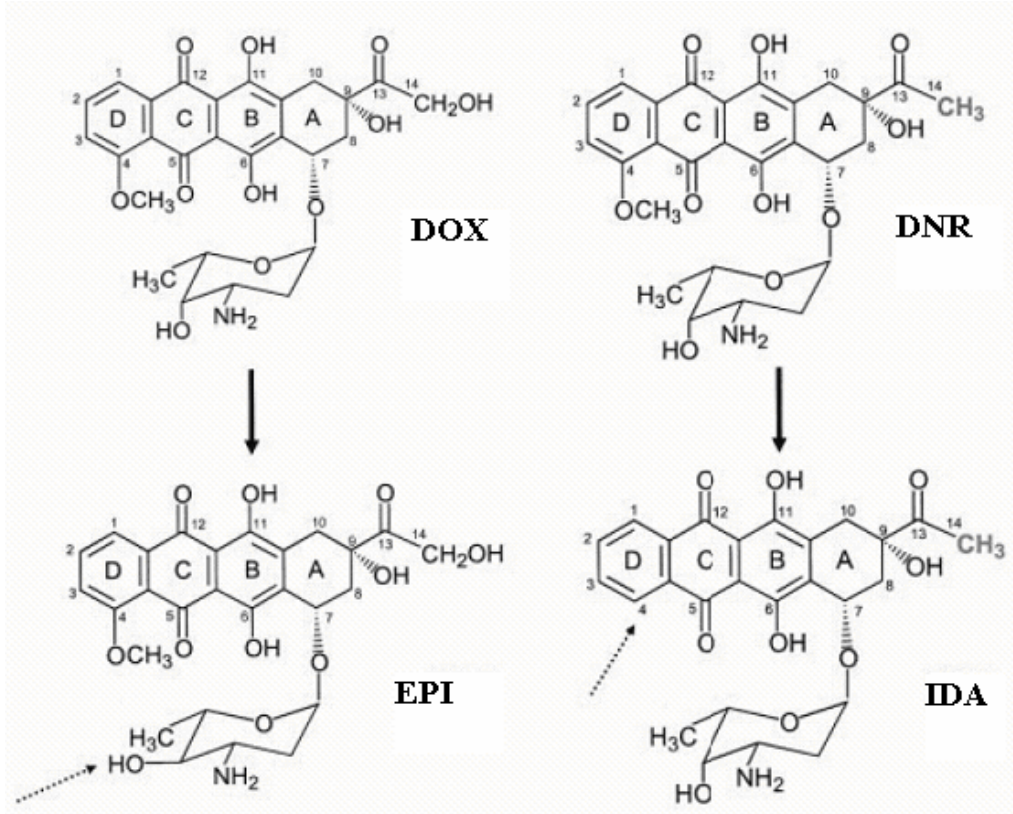
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antrasiklinlerin Genel Özellikleri

Antrasiklinler polisiklik, aromatik, kırmızı pigmentli antibiyotiklerdir. Klinik olarak kullanılan anti-tümör kuinonların en büyük sınıfını oluşturmaktadır (6). İlk antrasiklinler, 1960'ların başlarında esas olarak Adriatik Denizi yakınlarında elde edilmiş bir aktinomiçes türü olan *Streptomyces peuceitus*'dan izole edilmiştir. Antrasiklinler adriamisin ve daunorubisin olarak adlandırılmıştır (7). İlk olarak 1963'de daunorubisin (DNR) ve bundan 6 yıl sonra 1969'da adriamisin (ADR) (doksorubisin) izole edilmiştir (6). Antrasiklinler şimdiye kadar üretilmiş en etkili antikanser ilaçlar arasında yer almaktadır (8). Kuinon içeren antrasiklin DNR ve ADR, pek çok kanser tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlardır (9).

Antitümoral etkileri çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Antrasiklinlerin öncelikli antitümöral etki yolu aglikon parça ile hücre DNA'sı arasındaki etkileşim ("intercalation") sonucu oluşan DNA deformasyonu ve DNA kırıklarındır. İlaç topoizomerez II enziminin katalitik aktivitesini inhibe ederek çift sarmal DNA'da baz çiftlerinde ayrılmalara neden olur. Hücre zarına direk toksik etkileri mevcuttur. Antrasiklinler redoks siklusunu etkiler ve serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur. Serbest radikal hasarı ilacın etki mekanizmalarından biri olmakla birlikte antitümöral etkisinden çok kardiyotoksik etkiden sorumludur (10-11).

Her ne kadar bu iki antrasiklinin fizikokimyasal özellikleri birbirine benzerse de biyolojik aktiviteleri ve metabolizmaları bazı açılardan farklılık gösterir (12). Yapısal olarak ADR, ilk klinik kullanımı olan bileşik DNR'nin bir analogudur (13). Adriamisin ve DNR, kimyasal olarak amino-şekerle kaplı bir aglikon halkası içerirler. (Şekil-1). Aglikon, C-B halkalarında kuinon-hidrokuinon gruplarına yakın bir tetrasiklin halkası, D halkasında C-4'te metoksi ve C-13'te karbonil ile birlikte C-9'da kısa bir yan zincirden oluşur. Daunozamin olarak adlandırılan şeker, A halkasında C-7'ye bir glikozit bağı ile bağlanmıştır. Şeker, 3-amino-2,3,6-trideoksi-L-fukosil kısmından oluşur. Adriamisin ile DNR arasındaki tek fark, ADR'nin yan zincirinin primer bir alkol ile sonlanmasıdır. Oysaki DNR'nin yan zinciri bir metil ile sonlanır. Bu küçük farklılık, ADR ve DNR'nin aktivite spektrumlarında önemli farklılıklar göstermelerine neden olur (7). Daunorubisin ile yakın kimyasal benzerliklerine rağmen ADR çok daha geniş spektrumlu antitümör aktiviteye sahiptir (14).



Şekil 1. ADR, DNR, EPI ve IDA'nin yapısı. Gri işaretli residüler, ADR veya EPI ile karşılaştırıldığında pirmer alkol yerine metil ile sonlanan DNR ve IDA'nin yan zincirlerini gösteriyor. Noktalı oklar ADR ile karşılaştırıldığında EPI'in (daunozaminde C-4'te hidroksil grubunun ekvatoryal eksene epimerizasyonu) veya DNR ile karşılaştırıldığında IDA'deki (D halkasında metoksi grubunun yokluğu) yapısal modifikasyonları gösteriyor (7).

Son 20 yıl, anti-tümör aktivitesi ve/veya kardiyak toksisite ile ilgili olarak ADR ve DNR' den üstün yeni antrasiklinlerin belirlenmesi için çeşitli denemelere tanık olmuştur. Daha iyi antrasiklinler için yapılan araştırmalar 2000'den fazla analogun bulunmasını sağlamıştır. Bununla beraber sadece epirubisin ve idaubisin klinik alanda kullanılmaktadır. Epirubisin, amino şekerde 4'-epi analogunun yer değiştirmesi ile oluşan ADR türevidir. İdarubisin ise C-4'te metoksi grubundan yoksun DNR türevidir (15).

2.1.1. Adriamisin

2.1.1.1. Adriamisinin Genel Özellikleri

Adriamisin orijinal olarak 1960 yılında İtalya-Milan'da Farmitalia Şirketi tarafından geliştirilmiş en ümit verici antineoplastik ajanlardan biridir (13).

Adriamisinin klinik olarak denenmesi İtalya-Milan'da "Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori"de Dr. Gianni Bonadonna yönetiminde 1969 yılında başladı. Hızlı bir şekilde ilacın antitümör aktivitesi keşfedildi ve 1970 ortalarında da Amerika Birleşik

Devletler’de klinik denemeler başladı (13). 1974 yılında “Food and Drug Administration” (FDA) tarafından pazarlama için onaylandı (14).

Adriamisin, akut lösemi, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, meme kanseri ve yumuşak doku sarkomalarını içeren insan malign neoplazmalarına karşı güçlü aktiviteye sahip kemoterapötik ajandır (16-19). Tedaviye daha az cevap vermelerine rağmen ADR ile tedavi etkinliğinin araştırıldığı diğer kanserler mide, karaciğer, pankreas ve endometriyum karsinomlarıdır(20).

2.1.1.2. Adriamisinin Yan Etkileri

Çocukluk çağı kanserlerinde geniş kullanım alanı bulan Adriamisinin toksik profili oldukça geniştir. Kullanım alanlarını sınırlayan en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir (23,24). Uzun periyotlarda kullanıldığında doz bağımlı akut ve kronik kardiyotoksisiteye neden olur (25). Bununla beraber ADR kadar etkili fakat kardiyotoksik riski daha az antineoplastik ajanlar geliştirmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır (26).

Adriamisinin ciddi yan etkilerinden biri de nefrotoksisitedir. Adriamisinin nefrotoksik etkisi net olarak açıklanamamakla birlikte bir çalışmada serbest oksijen radikalleri aracılığıyla doku hasarına yol açtığı rapor edilmiştir (27). Adriamisin proksimal tübül hücrelerine fırçamsı kenardan pinositoz yoluyla alınır. Bu fırçamsı kenar sekresyon ve reabsorbsiyon fonksiyonlarında önemli rol oynar. Doksorubisin fırçamsı kenarda D-glikoz transportunu engelleyerek hücrenin enerji sentezini bozar (28). Ayrıca doksorubisin proksimal tübül hücrelerinde birikerek hücre nekrozuna neden olur (29). Bir hayvan deneyinde doksorubisinin ciddi nefrotoksik etkiye neden olduğu gösterilmiştir (30).

Antrasiklinlerinin toksik etkisinin görüldüğü bir diğer organda karaciğerdir. Antrasiklinlerin karaciğerde gösterdiği hepatotoksik etkiyi açıklamak için birçok hayvan deneyi yapılmaktadır. Diğer toksik etkilerinde olduğu gibi hepatotoksisitede suçlanan başlıca mekanizma serbest oksijen radikalleri oluşumudur. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ADR uygulanması sonrası karaciğer hücrelerinde antioksidan sisteminde önemli rol oynayan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinde artış gösterilmiştir (31). Bu da karaciğer hücrelerinde artmış serbest oksijen radikali oluşumunu destekler bir sonuçtur. Yapılan başka bir çalışmada tek doz ADR uygulaması sonrası karaciğerde sitokrom P 450 ve glutatyon düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir(32). Dokosorubisin sadece serbest oksijen radikallerinin artmasına sebep olmamakta aynı zamanda bu radikalleri yok etme yeteneğini de zayıflatmaktadır.

İlacın intravenöz verilmesini takiben birkaç dakika ve hafta içinde gerçekleşen akut yan etkileri, bulantı, kusma, miyelosupresyon, ritim bozukluğu, hematopoietik supresyon, alopesi, hipertansiyon, kalp hızında artış kemik iliği supresyonu, mukozal ülser, kilo kaybı ve perikarditir (19,33,34). Bu etkiler geri dönüşümlüdür ve klinik olarak tedavi edilebilir (20). Kronik toksisite ise ciddi mortalite ve morbidite sebebi olarak karşımıza çıkar. Kronik dönem yan etkileri daha ziyade kronik kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olarak karşımıza çıkar. Bu kronik yan etkiler, geri dönüşümsüzdür.

Adriamisin'in uygulama dozları, farklı kanser tiplerinde değişiklik gösterir. Adriamisin, klinik olarak genellikle 3-4 hafta aralıklarla 40-75 mg/m²'lik bir dozda devamlı infüzyonla verilir (35). Hastalara verilen ilacın toplam dozu ADR'nin yan etkileri ile korelasyon gösterir. Bu yüzden toplam doz, 550 mg/m²'sini aştığında ADR hastanın kemoterapi protokolünden çıkarılır (20).

2.1.1.3. Adriamisin ve Kardiyotoksisite

Antrasiklin kardiyotoksitesini genel olarak akut ve kronik (erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı kronik) kardiyotoksisite olarak 2 ana grupta incelenmektedir.

İlacın uygulanması sırasında veya uygulamasından sonra ilk 24 saat içinde gelişen akut kardiyotoksisite daha ziyade geçici ritim bozuklukları, miyokardit ve perikarditle karakterizedir. Bu etkiler geçici olup nadiren konjestif kalp yetmezliği ve ölüm bildirilmiştir. Patogeneizde akut miyosit hasarının yanı sıra antrasiklinlerce salınımı provake edilen katekolamin ve histaminin de etkisi olduğu düşünülmektedir. Endomiyokardiyal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde akut miyosit hasarını destekleyecek inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür (36). Etkiler geçici olup ilacın bolus şeklinde uygulandığı durumlarda hastaların yaklaşık %40'ında görülür.

Kronik kardiyotoksisite daha ciddidir ve ölümlü sonuçlanan konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Adriamisin kardiyotoksitesini doz bağımlıdır. Bununla beraber bireylerin kardiyotoksik etkilere hassasiyetinde önemli farklılıklar görülmektedir. Bazı hastalarda, düşük dozlarda ciddi kardiyak fonksiyon bozukluğu ve hatta ölümcül kronik kalp yetmezliği gelişebilirken, 5g/m² kadar yüksek dozlarda kardiyak patoloji saptanmaya bilir. Genelde 450-500 mg/m² ADR dozları klinik olarak kardiyomiyopati riskinde belirgin artışa neden olur. 300 mg/m² veya daha yüksek dozlarda KKY riski % 2 iken 500 mg/m²'de %7 ve 700 mg/m²'de %20'nin üzerine yükselir. Hastaların ADR toleransları çeşitlilik göstermesine rağmen, pediatrik onkoloji pratiğinde kardiyomiyopati riskini minimize etmek için kümülatif ADR

dozunun 500 mg/m²'yi aşmaması gerekir (20). Ancak unutulmamalıdır ki kümülatif antrasiklin dozu 210 mg/m² kadar düşükken dahi kardiyotoksisite gelişebilir (24).

Bazı hastalarda tedavi tamamlandıktan sonra 4 ile 20 yılda kardiyak hasarla birlikte ADR'e bağlı kardiyomiyopati belirlenmiştir (37). Hastalarda ADR'e bağlı kronik kardiyomiyopati ile ilgili belirtiler, hipotansiyon, taşikardi, kardiyak dilatasyon ve ventriküler yetersizliktir. Serum laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz, glutamik-oksaloasetik transaminaz, keratinin fosfokinaz enzim aktivitelerinde de artış belirlenmiştir (38).

Adriamisin'in kardiyotoksik etkisinden sorumlu farklı mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar, mitokondriyal disfonksiyon, aşırı kalsiyum yüklenmesi, bazı membran bağlı veziküllerin inhibisyonu, nükleik asitlere bağlanma, kardiyak dokuda enerji metabolizmasının azalmasına neden olan yağ asit oksidasyonunun değişmesi, apoptozisin indüklenmesidir. Antioksidan yetersizliğe ek olarak reaktif oksijen radikalleri oluşması ve artan oksidatif stresin ADR'e bağlı olarak oluşan kalp hasarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (15). Kalp dokusu, oksijen tüketiminin en yüksek olduğu dokulardan biridir. Bu özelliği nedeni ile fazla reaktif oksijen radikali oluşumu görülür ve ayrıca diğer dokulara göre çok daha düşük antioksidan savunma aktivitesi yüzünden serbest oksijen radikallerine daha hassastır (39,40). Hastaların biyopsi örneklerinde kardiyomiyopati ile ilgili yapısal değişiklikler miyofibril kaybı, sitoplazmik vakuolizasyon, mitokondrilerin şişmesi ve lizozom sayısında artıştır (20).

2.1.2. Daunorubisin

Streptomyces peucetius adlı mantardan 1960'lı yılların başında ADR ile birlikte üretilmiştir. Özellikleri ADR'e benzer; aralarındaki tek fark ADR'in yan zinciri alkol ile sonlanırken daunorubisinin metil ile sonlanmasıdır. Bu durum daunorubisine daha az polar ve daha fazla yağda çözünür özellik kazandırmakta, hücre içi metabolitlerinin (daunorubisinol) konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Hücre içi bu birikim önemli sorunlara yol açabilmektedir. Daunorubisinin aktivitesi, kardiyak etkileri, demir ve bakıra olan ilgisi ADR'e benzer özellik göstermektedir. Kümülatifdoz sınırı 450–600 mg/m² olup bu dozun üzerine çıkılmaması önerilmektedir (41).

2.1.3. Epirubisin

Epirubisin; doksurubisinin daunosamin amino glikozlarına bağlı olan C4 hidroksil grubunun aksiyalden ekvatoryal pozisyona doğru yapılanmış epimeri olup, doksurubisinin yarı sentetik türevidir. Bu farklılık epirubisine vücut klirensinde artma ve yarılanma ömründe

kısalma gibi özellikler kazandırmakta ve daha yüksek dozların kullanılmasına olanak sağlamaktadır (41).

2.1.4. İdarubisin

İdarubisin daunorubisinin analogu olup yapısında sadece 4-metoksi grubu eksiktir. Daunomisine göre daha lipofilik olması hücre içinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasını sağlamaktadır. İdarubisin-topoizomeraz II-DNA üçlüsü dayanıklı molekül olması nedeni ile oral olarak da kullanılabilir. Bazı çalışmalarda idarubisin, doksurobisin ve daunorubisine göre daha az kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yeterli çalışma bulunmaması nedeni ile idarubisinin kardiyak güvenliği henüz bilinmemektedir (41).

2.2. Kardiyotoksisite

2.2.1. Patogenez

Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyak hasar mekanizması anti-tümöral etkisinden farklıdır. Anti-tümöral etkide hedef yapı DNA iken, kardiyotoksiteden sorumlu mekanizma sitoplazmik ve nükleer membran, sarkoplazmik retikulum, mitokondri ve DNA'da serbest radikal aracılığıyla oluşan membran lipit peroksidasyonudur. Kardiyotoksitenin patogenezinde ağırlıklı olarak serbest radikallerde ve lipit peroksidasyon ürünlerinde artış ve antioksidan enzimlerde azalma sorumlu tutulmaktadır (1,6).

Antrasiklinlerin kardiyotoksitesinin patogenezinde sorumlu mekanizmalar;

1. Mitokondriyal DNA delesyonları sonucu oluşan mutasyonlar (42).
2. Mitokondri iç membranındaki kardiyolipine bağlanarak respiratuvar zincirde kardiyolipinin sitokrom-c ile etkileşimi ve ATP sentezinde görev alan NADH aktivasyonu engellenerek ATP ve fosfokreatinin üretiminde azalma ve sonuç olarak miyokard kontraktaktilitesinde zayıflama oluşur (42,43).
3. Antrasiklinlerdeki kuinon halkasının semikuinon radikaline metabolize olması ve oksijenin süperoksida indirgenmesi oluşan serbest oksijen ve hidroksil radikalleri mitokondriyal membran hasarına yol açarak enzimatik respirasyonun bozulmasına ve lipit peroksidasyonunun artmasına neden olmaktadır. Serbest radikal oluşumunda demir - doksorubisin kompleksinin oluşumu reaksiyonu hızlandır (7,43).
4. Glutatyon peroksidaz çoğu doku ve hücrede olduğu gibi miyositlerde de hücreyi serbest radikal hasarından koruyan bir enzimdir. Diğer hücrelerde bu enzimle ortak görev yapan katalazın miyositlerde göreceli olarak azlığı veya bulunmayışı,

glutasyon peroksidaz düzeyinin azalması durumunda miyosit hasarının hızlanmasına neden olmaktadır (44).

5. Doksorubisinin bir metaboliti olan doksorubisinol sarkoplazmik retikulumda kalsiyum dengesini bozmakta, kalsiyum kanallarının sayısını azaltarak kardiyak aksiyon potansiyelini; aktin - miyosin etkileşimini engelleyerek miyokardın kontraksiyon ve relaksasyon fazlarını değiştirmektedir (45).
6. Diğer mekanizmalar: Koenzim Q₁₀ düzeyinde azalma veya inhibisyon, karnitin metabolizmasındaki değişiklikler, selenyum eksikliği, vazoaktif amin düzeylerinde değişiklikler, adrenerjik disfonksiyon ve miyokardiyal β adrenerjik reseptörlerde disregülasyon, TNF - α salınımının artması, monositlerden IL - 2 üretiminin artması diğer faktörler olarak suçlanmıştır.

2.2.2. Klinik Özellikler

Antrasiklin kardiyotoksitesi görülme sıklığı %0,4-9 arasında değişmektedir. Hedef organ kalpde miyokardın geri dönüşümsüz hasarı ile sonuçlanan kardiyotoksitede mortalite %60'ın üzerindedir. Antrasiklin kardiyotoksitesi akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında incelenir. Akut toksisite çocuklarda kronik toksisiteye oranla daha az görülmektedir (3,46).

Akut Toksikite: İlacın uygulanması sırasında ve uygulamadan sonraki bir kaç gün içinde görülür. Patogenezinde antrasiklinlerce salınımı uyarılan katekolaminlerin ve histaminin rol oynadığı düşünülmektedir. Kümülatif antrasiklin dozuna ve uygulama şemasına bağlı değildir. Sıklıkla EKG'de ST ve T segment değişiklikleri, T dalgasında düzleşme, QRS'de voltaj düşüklüğü, QT intervalinde uzama, atriyal ve ventriküler ektopik atımlar görülür. Fatal ventriküler disritmiler nadir görülür. Perikardial efüzyon ve miyokardiyal disfonksiyonlar görülebilir. Genellikle geçici bir yan etkidir ve Malign kardiyak disritmiler dışında, EKG değişiklikleri tedavi kesme endikasyonu değildir (6,46,47). Kardiyomiyopati gelişimi beklenmez.

Kronik Toksikite: Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı kronik kardiyotoksisite olmak üzere iki başlık altında incelenir. Erken başlangıçlı kronik kardiyotoksisite en sık son ilaç uygulanişından üç ay sonra görülmekle birlikte ilk bir yıl içinde görülebilir. Klinik olarak halsizlik, taşikardi, takipne, dispne, sağ kalp yetmezliği bulguları olabilir. İstirahatte asemptomatik olan hastalarda egzersizle indüklenen hemodinamik anormallikler saptanabilir. Kardiyak yetmezlik gelişmiş hastalarda mortalite oranı %60'dır. Endomiyokardiyal biyopsi ve otopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde miyofibrillerde dejenerasyon ve kayıp,

mitokondriyal şişme, sarkoplazmik retikulumda bozulma ve intramiyositer vakuolizasyon saptanmıştır (48). Erken başlangıçlı kronik toksisite primer olarak dounorubisinin yan etkisidir. Geç kronik toksite ise tedavinin tamamlanmasından sonra bir yıl sonra görülür. Akut veya erken başlangıçlı kronik toksisiteyi takiben latent bir periyodun ardından görülebileceği gibi tedavinin kesilmesinden yıllar sonra da gelişebilir. Antrasiklinlerin kronik kardiyotoksitesisi kümülatif doz bağımlıdır (6,40). Çocuklarda görülen toksisitenin en sık formudur (46). Bunun nedeni çocuklarda gelişim sürecindeki miyokardın kalıcı hasarlara karşı daha duyarlı olmasıdır. Toksikitede temel belirleyici miyokard hasarı olup çocuklarda dilate ve restriktif patern bir arada görülür. Miyokard dışında ileti sistemi, perikard, endokard, koroner arter patolojileri de toksisitenin klinik bulgularından sorumlu olabilir. Gelişim sırasında sol ventrikülün diyastol sonu çapı somatik büyüme ile orantılı olarak artar. Küçük yaşta antrasiklin tedavisi alan hastalarda sol ventrikül çapında ve duvar kalınlığında azalma görülür. Vücut yüzeyine göre yetersiz ve ince olan sol ventrikül yeterli kasılmayı gösteremez. Antrasiklin kullanan hastaların uzun süreli izlemlerinde ardyükte artma ve sol ventrikül kontraktilitesinde azalma görülebilir (49).

Antrasiklin alan hastalarda kardiyotoksisite gelişim sürecine göre altı grupta incelenmektedir (46).

Grup I; Tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonraki izlem periyodunun ilk iki yılında herhangi bir kardiyak disfonksiyon bulgusu olmayan hastalar.

Grup II; Akut geçici kardiyak anomalileri olan fakat sonradan normale dönen hastalar.

Grup III; Tedavi sırasında akut kardiyak disfonksiyon bulguları olan ve progresyon gösteren hastalar.

Grup IV; Erken ve geç dönemde kardiyak disfonksiyon bulguları olmayan hastalar.

Grup V; Geç dönemde kardiyak disfonksiyon bulguları ortaya çıktığı halde stabil klinik tabloyla başvuran hastalar.

Grup VI; Geç başlangıçlı progresif kardiyak disfonksiyon bulguları olanlar. Çocukluk çağında antrasiklin tedavisi alan ve uzun süreli izlem şansına sahip olan hastaların %65'i grup V ve VI'ya dahil olmaktadır (49).

2.2.3. Kronik kardiyotoksisitede risk faktörleri

1. Kümülatif doz: Atrasiklin kardiyotoksitesisinde kümülatif dozun etkisi net olarak bilinmektedir. Antrasiklin kardiyotoksitesisi doz bağımlıdır. Üç haftalık aralıklarla uygulanan standart kemoterapi rejimlerinde kümülatifdoz 450 mg/m²'yi aşması durumunda kardiyotoksite riskinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Kümülatif ADR dozu 450

mg/m²'ye ulaşan hastalarda kardiyotoksisite görülme sıklığı %2,7'dir. 550mg/m²'ye kadar ulaşan kümülatif doz uygulamasında konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %6–7 arasındayken, 600mg/m²'yi aşan durumlarda %15, 700mg/m² de %30, 1000mg/m² durumunda %50'ye ulaşmaktadır (47,50). Yapılan birçok çalışma kümülatif dozun 550mg/m²'yi aşmasının major risk faktörü olduğunu göstermiştir. Daha düşük dozlarda da kardiyotoksisite gelişimi gösterilmişse de bunlar daha çok bireysel duyarlılık farklarına bağlanmıştır. Daunorubisin için bu doz 1000mg/m², epirubisin için 900 mg/m², idarubisin için Kümülatif doz 290mg/m² olarak tanımlanmıştır.

2. İlacın uygulanma şeması: Kümülatif dozun yanı sıra ilacın en yüksek plazma konsantrasyonu da önemli bir belirleyici faktördür. Standart üç haftalık aralarla uygulanan total dozun haftalık dozlara bölünmesi total plazma konsantrasyonunu azaltarak kardiyotoksisite riskini düşürmekte, buna karşılık antitümoral etki değişmemektedir. İlaç plazma konsantrasyonu azaltmak için başvurulan diğer bir yöntem de ilacın uzun infüzyon süreleri ile verilmesidir. İntravenöz bolus veya bir saatten kısa uygulamalara oranla 24-96 saatlik infüzyon şemalarında kardiyotoksisite gelişiminin azaldığı bildirilmektedir (8,39,40). Krischer ve arkadaşları (51) 50mg/m²/doz'un üzerinde ilaç uygulamalarının kardiyotoksisite gelişimi yönünden bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir.

3. Cinsiyet: Kızlar erkeklere oranla kardiyak toksiteye daha yatkındırlar. Erken kardiyotoksisite için bu risk daha da fazladır. Bu farkı yaratan antrasiklinin yağ dokusunda absorpsiyonun az olması nedeniyle kızlardaki farklı vücut kompozisyonunun plazma ve kardiyak dokudaki antrasiklin düzeyinde artışa neden olması ve kızlarda çoklu ilaç direncine yol açan p-glikoprotein geninin ekspresyonunun farklı olması öne sürülmüştür (47).

4. Yaş: Küçük çocuklarda kardiyotoksisite riski daha yüksektir. Özellikle 4 yaşından küçük çocuklarda duyarlılığın daha da belirgin olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda kardiyak büyüme somatik büyümeye paraleldir ve bu dönemde oluşan miyosit hasarı kardiyak büyüme potansiyelini etkiler. Miyokardiyal büyümenin inhibisyonu sol ventrikülün küçük kalmasıyla sonuçlanır. Lipshultz ve arkadaşlarının (49) çalışmalarında 4 yaş altında tanı alan hastalarda yaşın ardyük artışı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtilmiştir. Aynı zamanda küçük çocuklarda yağ dokusunun az olmasının da kardiyak patoloji riskini arttırdığı bildirilmektedir (7,47).

5. Antrasiklin tedavisi öncesi var olan kardiyak patoloji: Daha önceden mevcut kalp hastalığı ve hipertansiyonun ADR kardiyotoksisitesini arttırdığı bilinmektedir.

6. Nutrisyonel durum: Kardiyotoksisite için major risk faktörü olmasa da malnutrasyon ADR toksisitesini arttırdığı bildirilmektedir.

7. Diğer sitotoksik ilaçlarla konkomitan kullanım: Siklofosamid busulfan, sisplatin, etoposid, aktinomisin D, mitomisin C, vinkristin, bleomisin, dakarbazin, gibi kemoteropetik ajanlarla antrasiklinlerin beraber kullanımının kardiyotoksisite riskini arttırdığı yönünde bilgiler mevcuttur (47).

8. Konkomitan Radyoterapi: Antrasiklinlerin mediastinal radyoterapi ile birlikte eş zamanlı veya ardışık uygulanmasının kardiyotoksisite riskini arttırdığı bildirilmektedir (46). Kardiyotoksisite riskini arttıran major faktörler radyoterapinin dozu, uygulandığı anatomik bölge ve bunlara bağlı olarak kalbi etkileyen dozdur. Radyoterapide total dozun alanlara bölünerek verilmesi, fraksiyonel dozların azaltılması ve apikal ya da subkarinal blok gibi kalbi korumaya yönelik modern tekniklerin kullanılması ile kardiyak yan etkiler azaltılmaya çalışıldıysa da 30 Gy total dozun üzerindeki radyoterapi uygulamalarında kardiyak risk artmaktadır (52). Radyoterapi kapiller endotel hasarı ve kapillerlerde fibrin oluşumuna neden olarak iskemi yaratır. Perikard en çok etkilenen yapı olmakla birlikte, endokard, papiller kaslar, ileti sistemi ve koroner damarlar da etkilenmektedir.

9. Irk: Erken semptomatik kardiyotoksisite siyah ırkta daha fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte sağlıklı toplumda siyah ırkta kardiyomyopati sıklığının beyaz ırktan daha sık olması yorumu güçleştirmektedir(51).

10. Trizomi 21: Krischer ve arkadaşlarının (51) çalışması trizomi 21'de erken başlangıçlı kardiyotoksisite riskinin arttığını göstermiştir.

11. İzlem Süresi: Beklenen yaşam süresinin uzunluğu geç başlangıçlı asemptomatik kardiyotoksisite için risk faktörüdür. On yıldan kısa süreli izlemlerde kardiyak disfonksiyon %18 oranına görülmekteyken on yıldan sonraki yapılan incelemelerinde bu oranın %38 çıktığı gösterilmiştir (46). Antrasiklin tedavisi alan hastaların uzun süreli izlemlerinde sol ventrikül kısalma fraksiyonu, kontraktilite, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül duvar kalınlığı ve sol ventrikül çapında azalma ve ardyükte artma gösterilmiştir.

2.3. Kardiyotoksisiteye Yaklaşım ve İzlem

Antrasiklin tedavisi alan hastalar kronik kardiyotoksisite yönünden uzun süre asemptomatik kalabilmektedirler. Asemptomatik miyokard hasarı araya giren enfeksiyonlar veya diğer sağlık sorunları sonrasında klinik bulgularını gösterebilir ve ani ölümlere bile neden olabilir. Asemptomatik olan hastaların %23 oranında sistolik kardiyak fonksiyonlarda bozukluk, %80 oranında egzersiz testlerinde bozukluk saptanmaktadır.

Antrasiklinlerin kardiyotoksisite için riskli kümülatif dozları tanımlanmış olmakla birlikte, bireysel farklılıkların bulunması, kemoterapi protokollerinde antrasiklinlerin

kardiyotoksik etkisini arttıran diğer ajanların ve mediastinal radyoterapinin yarattığı ek riskler nedeniyle, standart güvenli bir doz sınırı bulunmamaktadır. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda antrasiklinlerle tedavi edilen hastaların, kemoterapi süresince ve tedavi bitiminden sonraki uzun bir periyotta kardiyak fonksiyonlar yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu sayede subklinik olan kardiyotoksisite erken tanı almakta ve olası komplikasyonlar önlenmektedir. Hastaların kardiyak fonksiyonlarının takibinde kullanılacak birçok yöntem olmakla birlikte hepsinin özgülükleri ve özgünlükleri farklıdır ve tedavide takip edilecek net bir algoritma yoktur. Çocuklarda kronik antrasiklin kardiyotoksisitesinin izlenmesinde önerilen metodlar aşağıda belirtilmiştir.

2.3.1. Akciğer grafisi

Kardiyak disfonksiyonun geç evresinde konjestif kalp yetmezliğine ait kardiyomegali ve pulmoner ödemin tanınmasında faydalıdır. Kardiyotoksisitenin erken tanınmasında yetersizdir (53).

2.3.2. Elektrokardiyografi (EKG)

On iki derivasyonlu EKG non-invaziv olması, ucuz ve her merkezde yapılabilmesi nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir. Elektrokardiyografi yeni başvuran kalp yetmezlikli hastaların değerlendirilmesinde önemlidir. Kalp yetersizliği hastalarının istirahat EKG'si genellikle anormaldir. EKG normal ise %90 olasılıkla kalp yetersizliği tanısı dışlanabilir (54,55). EKG ile ritim değerlendirmesi yapılabilir, dal blokları, atriyoventriküler veya ventrikül içi ileti bozuklukları saptanabilir.

Antrasiklin uygulanımı sırasında veya hemen sonrasında hastaların %11'inde non-spesifik ST segment ve T dalgası değişiklikleri, sinüs taşikardisi ve aritmiler saptanır. Bu değişiklikler genellikle geçici olup kronik toksisitenin bir göstergesi değildir. Ancak QT intervalinde ki uzama ventrikül disfonksiyonun erken bulgusu olabilir. QT intervalinin uzunluğunun kümülatif ADR dozuyla korelasyonunu gösteren çalışmalar bulunmakta ve QT intervalinin geç kardiyak dekompanzasyon için prediktif olabileceği, EKO bulguları normal olan hastalarda QT ölçümlerinin bir tarama testi olarak kullanılabilceği vurgulanmaktadır (56).

2.3.3. Holter Monitorizasyonu

Yirmi dört saatlik ayaktan EKG kayıtlarının bilgisayar programları kullanılarak yorumlanmasına dayalı olan tetkik kalp hızı ve ritim değişikliklerinin saptanmasında etkili bir yöntemdir. Ekokardiyografi ve sintigrafik testleri normal olan hastalarda Holter kayıtları ile saptanan anormalliklerin kardiyak disfonksiyonu saptamada sensitif bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Özellikle tedavinin erken evrelerinde bozulan parasempatik aktivasyon kalp hızında değişikliklerle kendini gösterir. Holter monitorizasyonunda QT intervalinde uzama, supraventriküler prematur kompleks ve taşikardiye rastlanması antrasiklin kardiyotoksisitesinin göstergesi olarak değerli bulgulardır (53).

2.3.4. Egzersiz Testleri

Asemptomatik ve EKG bulguları normal olan hastalarda egzersizle ortaya çıkan ventriküler ekstra atımlar, taşikardi, ST-T segment değişiklikleri saptanabilmektedir (56).

2.3.5. Ekokardiyografi (EKO)

Günümüzde kardiyoloji alanında kullanılan en değerli non-invaziv yöntem EKO'dur. Ekokardiyografi pediatrik onkoloji hastalarında kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde non-invaziv ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Farklı teknikleri içinde barındıran EKO kalbin yapısı, fizyolojisi ve hemodinamiği hakkında bilgi vermektedir. Konvansiyonel M-mod ve iki boyutlu EKO, kalp boşluklarını çevreleyen duvarlar, büyük damarlar, kapaklar ve perikard gibi solid yapılardan geriye yansıyan ses dalgaları ile ilgilidir ve kalbin yapısına odaklanmıştır. Doppler EKO'nun ilgi alanı ise eritrositlerden geri yansıyan ses dalgalarıdır. Geleneksel dopple yöntemi ile kalp içinde yüksek hız ve düşük amplütüd ile hareket eden kan akımı ölçülür. Esas olarak fizyolojiye ve hemodinamiye odaklanmıştır. "Pulsed" dalga doku doppler ['tissue doppler imaging'(TDI)] yöntemi geleneksel doppler yönteminin modifiye edilmesi ile 1989'da bulunmuştur bir yöntemdir (57).

İki boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, afterload, kas kitlesi, kalp boşluklarının çapı ve ventrikül duvar bozuklukları, kalp kapaklarındaki yetersizlik ve darlık dereceleri non-invaziv olarak değerlendirilebilir (58). Sol ventrikül sistol fonksiyonu olarak en sık kullanılan gösterge sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu tanımından, EF >%55 ve ventrikül hacminin regürjitan akım yokluğunda normal olması anlaşılmaktadır (59). Doku doppler yöntemi ise miyokardın sistolik ve diyastolik akım hızlarını bölgesel olarak ölçülmesini sağlar.

2.3.5.1. Sistolik fonksiyon değerlendirilmesi

İki boyutlu ve m-mod EKO ile sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede sol ventrikül EF ve fraksiyonel kısalma (FK) en sık kullanılan parametrelerdir. Diyastol sonu kan volümü içinden sistol sırasında atılan volümün diyastol sonu volüme oranı EF olarak adlandırılır.

EF: (Diyastol sonu ventrikül volümü–sistol sonu ventrikül volümü)/diyastol sonu ventrikül volümü.

M-mod EKO ile sol ventrikül volüm ve çap ölçümleri yapılabilmektedir. Başlıca kullanılan parametreler sol ventrikül kitlesi (LVM), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), interventrikül septum kalınlığı (IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd), aort çapı (Ao) ve sol atriyum çapıdır (La).

Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma intrinsek miyokardiyal aktivite, önyük ve ardyüke ek olarak birçok parametreden etkilenir. Bu parametrelerdeki kompensatuvar değişiklikler EF ve FK'nın normal sınırlarda tutulmasını sağlar. Ayrıca bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalarda global sol ventrikül sistolik fonksiyonunu yeterince doğru hesaplanamaz. İntrensek miyokardiyal aktivitenin değerlendirilmek istenildiği durumlarda stres hız indeksi kullanılmaktadır. Ancak bu parametrenin ölçülmesi için EKO'ya ek olarak karotid nabız ölçümü yapan bir fonokardiyogram ve kan basıncı ölçen bir sisteme sahip olunması gerekliliği nedeniyle işlem oldukça komplikedir.

Ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonunun kullanımını kısıtlayan etkenler göz önüne alındığında “Pulsed” doppler yöntemi ile hesaplanan myokardiyal performans indeksi global sol ventrikül fonksiyonunu gösteren basit bir testtir. Sistolik fonksiyon tayininde kullanılan diğer bir parametrede TDI ile ölçülen sistolik dalgadır (60).

2.3.5.2. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi

İsole diyastolik disfonksiyon sık görülen bir problem olup kalp yetmezliklerinin %30'unu oluşturur. Bu hastalarda sistolik fonksiyonlar korunmuştur ve sıklıkla sistolik disfonksiyon gelişiminin öncüsüdür. Bu nedenle diyastolik fonksiyonların ve dolun basınçlarının değerlendirilmesi kalp hastalıklarına yaklaşımın önemli bir parçasıdır (60). Normal bir diyastolik fonksiyon, diyastolik basınçlar da anormal bir atış olmaksızın dinlenme ve egzersiz sırasında ventriküllerin yeterince doluşuna izin verir. Yeterli bir diyastolik doluş normal bir atım volümü oluşumu için gereklidir. Diyastolun başlangıcı miyokard relaksasyonudur. Sol ventrikül kasılmasının sonlanmasından sonra ve erken diyastol sırasında başlangıçta ani bir düşme oluşur, aktif enerji gerektiren bir süreçtir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının

altına düştüğü zaman mitral kapaklar açılır ve hızlı diyastolik erken doluş süreci başlar. Normal koşullar altında, erken diyastolik doluşu elastik geri çekilme ve relaksasyonun hızı belirler, sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Bu faz sırasında sol vezikül doluşunun yaklaşık %80 gerçekleşir. Hızlı doluş sonucu sol ventrikülün basıncı artar ve bir an sol atriyum basıncını aşar ve bu pozitif güçlerin kaybı mitral akım hızında deselerasyon ile sonuçlanır. Geç diyastol sırasında atriyal kasılma ile bir pozitif transmitral basınç gradiyenti tekrar oluşur ve normal kişilerde sol ventrikül doluşunun %15-20'sini oluşturur. Erken ve geç diyastol sırasında sol ventrikülün dolum oranı elastik recoil, miyokardiyal relaksasyon, sol ventrikül kompliyansı ve sol atriyum basıncına bağlıdır. Bu değişkenlerin durumu kardiyak hastalık sürecine, bazal diyastolik özelliklere ve hacimler arasındaki etkileşimlere bağlı olarak değişiklik gösterir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun iki ana belirleyici unsuru bozulmuş relaksasyon ve azalmış diyastolik kompliyanstır. Relaksasyon ve kompliyans oranlarını belirlemek için invaziv metodlar gereklidir ancak bu klinikte pratik değildir. Bunun yerine diyastolik dolumu belirlemek için değişik ekokardiyografi parametreleri kullanılır. Ancak bu göstergeler diyastolik fonksiyonu direk olarak ölçmezler, sadece bozulmuş diyastolik fonksiyonun işaretlerini bize sunarlar (61). Bu yaklaşımlardan en yararlı olanları transmitral ve pulmoner ven akım velositelerinin “Pulsed” Doppler ekokardiyografi ile ve mitral anulus velositelerinin TDİ ile ölçümüdür (62-64). Zirve erken diyastolik mitral akım velositesi (E) direk olarak transmitral basınç gradiyenti ve sol atriyal basınç ile ilişkilidir bu nedenle belirgin olarak yüklenme koşullarından etkilenir (63-64). Zirve erken mitral anulus velositesi (E') ise daha az yüklenme bağımlıdır ve sol ventrikül relaksasyon derecesi ile ilişkilidir. Ayrıca E/E' oranı sol ventrikül dolum basıncını tahmin etmede kullanılabilir (65-66).

2.3.5.3. Dolum örnekleri ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecelendirilmesi

Kalp hastalarında 3 normal sol ventrikül dolum örneği tarif edilmiştir (67). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken evresinde tipik olarak bozulmuş miyokardiyal relaksasyon örneği görülür; E akım velositesinde azalma ve atriyum ilişkili velositede (A) bunu kompanse etmek için artma olur, dolayısıyla E/A oranı azalır.

İleri kalp hastalığı olanlarda ise zirve E velositesi artar, A deselerasyon zamanı kısalar ve belirgin olarak E/A oranı artar. Zirve E velositesinin artması sol atriyal basıncın artması ile ilişkilidir. Sol atriyal basınçta artma erken diyastolik transmitral basınç gradiyentinde artışa neden olarak zirve E velositesinin artmasına neden olur (63).

Sol ventrikül kompliyansının azalması transmitral akımın hızlı deselerasyonuna neden olarak E deselerasyon zamanını kısaltır. Bozulmuş relaksasyon ve restriktif dolum örnekleri arasındaki ara form psödonormal dolum örneği olarak adlandırılır (57). Burada E/A oranı ve deselerasyon zamanı normaldir. Normal dolum örneğinden TDI ile E' velositesinin azalmış olması ile veya farklı tanı yaklaşımları ile ayırt edilebilir.

2.3.5.4. Doku Doppler Ekokardiyografi

Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılsa da ventiküllerin global ve bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir.

Doku doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulse dalga doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1986'da tarif edilmiştir (57). Konvansiyonel doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (68).

Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

- 1. Renkli doku doppler (RDD):** İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkli kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (69). Renkli M-mod doku doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (70).
- 2. "Pulsed" dalga doku doppler:** Örnek hacim miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal çözünürlük elde etmek için örnek hacim genişliği 2 ile 5mm aralığına ayarlanmalıdır.

Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20cm/sn ile 20cm/sn aralığı ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir(70).

Normal “Pulsed” Dalga Doku Doppler Örnekleri

“Pulsed” dalga doku doppler tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. “Pulsed” dalga doku doppler tekniği de konvansiyonel doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre TDİ ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilebilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Bu sebeple parasternal pencereden TDİ ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemeye, tüm sol ventrikül duvarının ve mitral anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir.

Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (71).

“Pulsed” wave doku doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

- 1- İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (72). İzovolümik kontraksiyon TDİ ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “bölgesel İVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılması ile başlar ve 2. kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise TDİ ile 3 dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalgada kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. ‘Pulsed’ dalga doku doppler ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “bölgesel İVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ’den daha kısadır (73). Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVRZ global İVRZ’den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (73).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E’) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı ekokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E’ dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesi ile meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E’ dalgası direk olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup ön yükten kısmen bağımsızdır (65). Sağlıklı kalpte erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde TDİ ile kaydedilen E’ dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için TDİ ile herhangi bir dalga elde edilmez.

3- Geç diyastolde, ekokardiyografideki P dalgasından sona başlayıp 1. kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A’) oluşur. Bu atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (71). A’ dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direk ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple

TDİ ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterir. Birçok çalışmanın verilenin değerlendirilmesi ile elde edilen Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda $10,6\pm 2,3$ cm/sn ile en yüksek atriyal duvarda $9,2\pm 1,8$ cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde $14,3\pm 3,6$ cm/sn ile posteriora en yüksek ve $11,5\pm 2,6$ cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı bazal segmentlerde $11,6\pm 2,6$ cm/sn ile yine posteriora en yüksek ve $9,5\pm 2,4$ cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apekten elde edilenler ise en düşüktür.

2.3.6. Radyonüklit Ventrikülografi (MUGA)

Gama kamera ile birlikte kullanılan EKG izlem cihazı, R dalgaları ile tetiklenerek bir kalp siklüsünün tüm aşamalarında görüntü kaydını sağlar. EKG trasesinde R-R aralığı (bir kalp siklusu) genellikle 8-16 eşit aralığa bölünür. Her aralıktan alınan görüntüler bilgisayar hafızasında ayrı ayrı depolanır. Böylece görüntüleme süresince tüm siklulardan elde edilen görüntüler üst üste konularak tek bir kalp siklusu sinematik şekilde incelenebilir. Elde edilen görüntüler üzerinde görsel ve sayısal analizler yapılabilir (74,75).

Radyonüklit ventrikülografi (RNV), multiple gated akuzüsyon (MUGA), gated denge kan havuzu yöntemi, denge radyonüklit ventrikülografinin (ERNV) aynı yöntemin farklı adlandırılmalarıdır.

MUGA kalp hastalıklarının tanı ve takibinde invaziv bir yöntem olan kontrast ventrikülografinin noninvaziv bir alternatifidir. Ventriküllerdeki radyoaktivite miktarı o ventrikülün volümünü yansıtır. MUGA ile her iki ventrikül volümleri, indirek yolla sol ventrikül duvar hareketleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sistolik atım, diyastolik atım, diyastolik dolun, sol ventrikül anevrizmaları ve ventrikül içi kitleler değerlendirilebilir (74).

Bu teknikte sistolik kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için sol ventrikül EF, diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için maksimum dolun hızı parametreleri kullanılır. Antrasiklin toksisitesini değerlendirmede tekrarlayan ölçümlerde sol ventrikül EF değerinde %10'dan fazla düşüş veya %45'nin altına düşmesi anlamlı kabul edilir. Antrasiklin toksisitesinde diyastolik fonksiyon parametrelerinin EF'den önce bozulması beklenir ve MUGA'nın EKO'ya oranla diyastolik disfonksiyonu belirlemede daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (4).

2.3.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans Görüntüleme (MRG), 80'li yılların başında geliştirilmiş ileri bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bilinen klasik görüntüleme yöntemlerinden (X-ışınları ve ultrases gibi) farklı olarak organların gerçek görünümünü, fizyolojik parametreleri kullanarak görüntüler. Kalp damar hastalıklarında ekokardiyografi bulgularını tamamlayan non-invaziv bir inceleme yöntemi olarak gittikçe artan bir önem kazanmaktadır.

Manyetik rezonans Görüntüleme koroner arter hastalıklarının ve miyokardın değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım kazandırmıştır. MRG'de teknik ilerlemeler, yüksek uzaysal çözünürlük, mükemmel yumuşak doku kontrastı ile miyokardiyal dokunun karakterizasyonu ve üç boyutlu görüntüleme sayesinde sol ventrikül kitle ve volümünün değerlendirilmesine, infarkt alanı ve canlı doku ayırımına, bölgesel duvar hareket bozuklukları ve sistolik-diyastolik duvar kalınlığının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Tek bir inceleme ile kardiyak anatomi, perfüzyon fonksiyon, metabolizma ve koroner anjiyografi yapılabilmektedir.

Diyastol sonu duvar kalınlığı skar dokusunda canlı dokuya göre belirgin şekilde incedir. Erişkinlerde miyokard infarktüsünde (MI) yapılan çalışmalarda canlı doku için eşik değer MI'den 4 ay sonra 5,5 mm üzerindedir. Miyokardiyal MR incelmesi MI'dan 6 hafta sonra başlar yani diyastol sonu duvar kalınlığı kronik MI'da canlılık kriteri olarak kullanılabilir. İncelmiş ve akinetik miyokardium MRG bulguları ile pozitron emisyon tomografisi (PET) ve Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi ['Single Photon Emission Computerized Tomography' (SPECT)] ile elde edilen bulgular karşılaştırılmıştır, transmural skar tanımlamada diyastol sonu duvar kalınlığı için sınır değer 5,5mm olarak seçilmiştir. Bu değer normal bireylerden elde edilen ortalama değerler ile hastalarda patolojik inceleme ve SPECT ile uyumlu bulunan değerlerin karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir. Ayrıca 5,5mm ve altındaki alanlarda PET'de radyoaktivite tutulumunun belirgin azaldığı gösterilmiştir (76). Manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilen diyastol sonu duvar kalınlığı ve sistolik duvar kalınlaşmasının derecesi miyokard canlılığını tahmin etmek için belirleyici olarak kullanılabilir (77). Anormal duvar hareketleri ve duvar kalınlığı bölgesel miyokard fonksiyon azaldığının göstergesidir.

Sol ventrikül fonksiyonları, kapak ve ana damar patolojilerini değerlendirmek için sine kayıtlı gradient eko T2 ağırlıklı seriler elde olunmalıdır. Bu serilerle elde edilen görüntülerde kalp kompartmanları içinde hareket etmekte olan kanın yönü ve şiddeti hakkında bilgiler sağlanabilir ve patolojik süreçler son derece net olarak görüntülenebilir. Sine MR ile Akut ve kronik infakta bölgesel duvar hareket bozuklukları gözlemlenebilir.

Kısa aks MR görüntülerde sistol sonu ve diyastol sonu endokardiyal konturlar çizilerek elde edilen ventriküler kavite alanı kesit kalınlığı ile çarpılır. Bu işlem her kesit için yapılır ve toplanır. EF hesaplama işlemi endokardiyal konturlar çizildikten sonra (modifiye simpson's kuralına göre) bilgisayarda otomatik olarak yapılmaktadır. $EF=EDV-ESV/EDV \times 100$ veya $EF=(SV/EDV) \times 100$ (76,78).

Antrasiklin kullanımında endsistolik hacimde artış, sol ve sağ ventrikülün EF'sindeki azalma saptanabilir (14,15). Antrasiklin uygulanan çocuklarda kronik kardiyotoksisitenin MRG ile değerlendirildiği çalışma sayısı ve bilgi son derece sınırlıdır.

2.3.8. Endomiyokardiyal Biyopsi

Sağ juguler venden yapılan kateterizasyon ile sağ ventrikül apikal kısmından yapılır. Antrasiklin toksisitesini değerlendirmede en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Erken kardiyak disfonksiyonu göstermede altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte invaziv bir metod olması hasta takibinde kullanılmasına olanak vermemektedir.

2.3.9. Natriüretik Peptidler

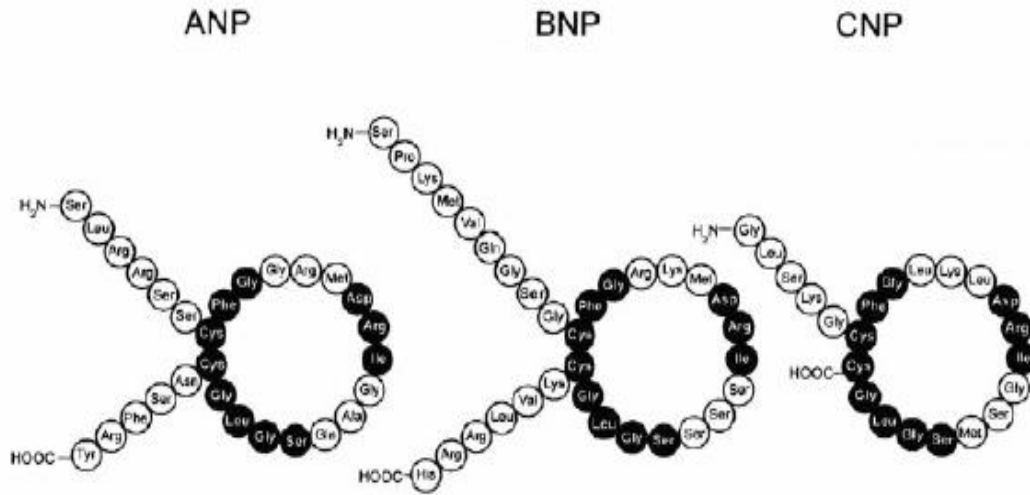
Natriüretik peptid sistem, atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), endotelial kökenli C-tip natriüretik peptid (CNP) ve ürodilatinden oluşmaktadır. Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) ilk olarak Kangwa ve Matsuo[®] tarafından 1984'te tanımlanmıştır. Atriyal Natriüretik Peptidin diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır ve çoğunluğu atriyumlardan salgılanmakla birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanır. Atriyal duvar tansiyonu artışı salınım için en önemli uyarıdır (79). Daha sonra yapısal olarak ANP'ye benzeyen BNP ve CNP keşfedildi. Adının aksine BNP ventriküllerde beyine oranla çok daha yüksek oranda bulunur ve basınç yüklenmesine bağlı olarak ventriküllerin gerilimi sonrası salgılanır (80). C-tip natriüretik peptid ise diğerlerine göre kalpte daha az bulunmakla birlikte daha çok vasküler endotel hücrelerinden salgılanır ve vazodilatasyonda rol alır (81).

Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinde atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak miyositlerden ANP ve BNP sekresyonunda artış görülmüştür (82,83). Bunların artış düzeyi de bozulmuş kardiyak fonksiyonların derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. İkiside kardiyak fonksiyonları değerlendirmek açısından faydalı bilgiler vermekle birlikte BNP ventriküllerden salgılandığı ve ventriküller hakkında bilgi verdiği için daha önemli görülmüştür. İnsanda beyin natriüretik peptid, BNP ve NT-proBNP formunda bulunur. NT-proBNP normal kişilerde, kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü

sonrası dolaşımında bulunur (84-86). NT-proBNP normalde BNP' den 2-5 kat fazla olmakla birlikte kalp yetmezliğinde BNP' den daha fazla artış gösterir.

2.3.9.1. Natriüretik Peptidlerin Yapısı

Atriyal natriüretik peptid, BNP, CNP' de bulunan 17 aminoasitin halkasal yapısı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasit arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil 2).



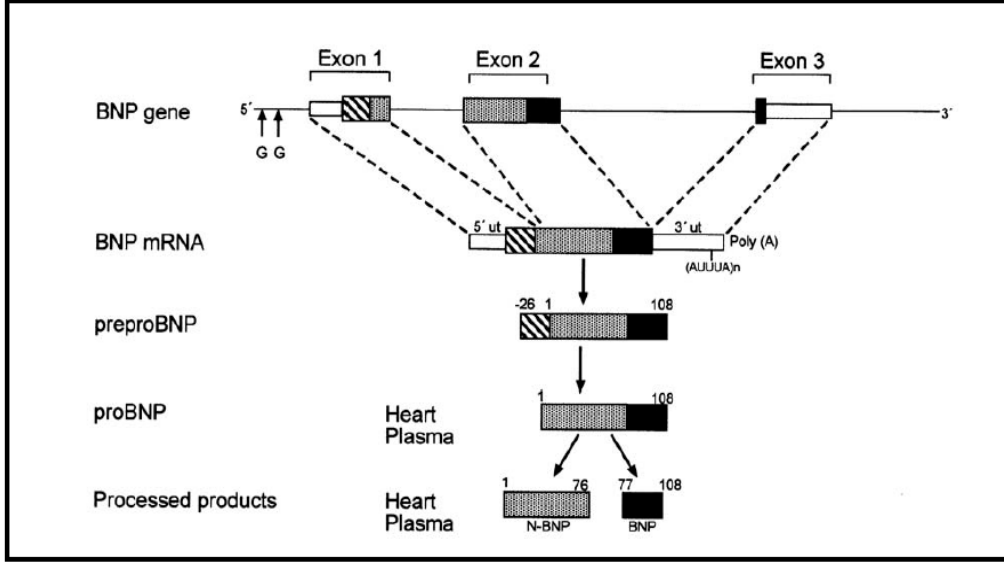
2.3.9.2. Natriüretik Peptidlerin Salgılandıkları Yerler ve Depolanması

Atriyal natriüretik peptid ve BNP daha çok kalp ve beyinde bulunur. Bununla birlikte ANP spinal kord, beyin, hipofiz, böbrek ve böbrek üstü bezinde de bulunur. Beyin natriüretik peptid ise kalp dışında adrenal bezlerde bulunur (87). Atriyal natriüretik peptid ve BNP kalpte diğer dokulara göre üç kat daha fazla bulunur. Ayrıca atriyumlarda ventriküllere göre iki kat daha fazla bulunur (88). Atriyal natriüretik peptid atriyal dokulardan sentezlenir ve prekürsör peptid olan proANP olarak membrana bağlı granüllerde depolanır (84). Beyin natriüretik peptid ise atriyumlardan sentezlenmekle birlikte büyük oranda ventriküllerden sentezlenir fakat ANP gibi depolanmamaktadır.

2.3.9.3. Natriüretik Peptid Sentezi

Beyin natriüretik peptid geni 1. kromozomda bulunur. Beyin natriüretik peptid geni üzerinde birçok regülatör bölge tespit edilmiştir. Bunlar AP-1 bağlanma bölgesi, serum yanıt elementleri, CAT (Citozin, Adenin, Timin) ve GATA (Guanin, Adenin, Timin, Adenin)

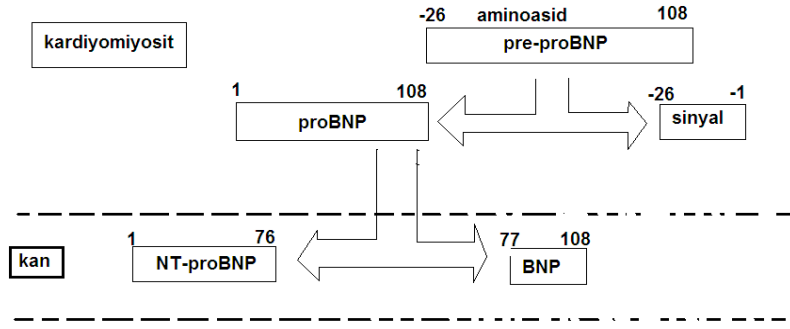
bölgeleridir (89,90). BNP geni üzerindeki kodlama bölgeleri üç ekson içermekte ve bunu “ATTTA” motifleri (mRNA’da AUUUA) içeren translate edilmemiş bölgeler takip etmektedir (Şekil 3). Bu motifler mRNA’yı destabilize etmektedir. Pre-proBNP’den 26 aminoasit sinyal peptidinin ayrılması ile 108 aminoasitlik prekürsör pre-proBNP oluşmaktadır. proBNP 76. ile 77. aminoasitler arasında ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT-proBNP’yi oluşturmaktadır.



Şekil 3. proBNP sentezi

İnsan BNP’si prekürsörü pre-proBNP (1-108)’nin aminoasit sıralaması baz alınarak BNP (77-108) tarif edilmektedir. Fakat genelde BNP-32 veya sadece BNP olarak adlandırılmaktadır. Aminoterminal BNP ise proBNP (1-76), N-BNP veya NT-proBNP olarak isimlendirilmektedir.

Yapılan laboratuvar çalışmalarında, ventriküler miyositlerin gerilmesiyle proBNP’ nin (108 aminoasit) enzimatik olarak parçalandığı ve BNP (32 aminoasit) ile aminoterminal peptid [NT-proBNP (1-76)] oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 4) (91).



Şekil-4. proBNP sentezi

Pre-proBNP'nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP'ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması ve proBNP'nin kanda BNP ve NT-proBNP'ye dönüşmemesidir. BNP, NT-proBNP ve prekürsörleri olan pre-proBNP hem normal kişilerin hem de kalp yetmezliği olanların plazmasında değişik seviyelerde bulunmaktadır (84,92,93).

2.3.9.4. Natriüretik Peptidlerin Vücuttaki Fonksiyonları

Atriyal natriüretik peptid ve BNP renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistleridir. Yapılan çalışmalarda ANP ve BNP'nin düşük hızlı infüzyonu ile renin ve aldosteron sekresyonunun azaldığı görülmüştür (94,95). Genetik yapısı değiştirilmiş farelerle yapılan çalışmalarda BNP'nin kardiyak fibrozisi engellemede ve kan basıncını düşürmede önemli rol oynadığı gözlenmiştir.

Natriüretik peptidler basınç ve volüm dengesi üzerinde etkinliklerini gösterirler. Özellikle ANP ve BNP primer olarak glomerül ve toplayıcı kanaldan etki yaparlar. Glomerülde afferent arteriyol dilatasyonu ve efferent arteriyol konstriksiyonu oluşturarak glomerüler filtrasyon hızını artırırlar (96). Toplayıcı kanallarda sodyum geri Emilimini inhibe ederler. Aynı zamanda renin, AT-II ve aldosteron düzeylerini baskırlar. Vücut sıvısının ve sistemik kan basıncının ayarlanmasında önemli rol oynar. Merkezi sinir sisteminde ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler.

Volüm yüklenmesi olduğu zaman ventriküler duvar basıncı artar ve böylece BNP sekresyonu artar. Ventriküler miyozitlerin genişlemesi hem BNP hem de NT-proBNP salınımını arttırmaktadır (95,96).

2.3.9.5. Natriüretik Peptid Metabolizması

Natriüretik peptidlerin yarılanma ömrü metabolize olunan yolların farklılığına bağlı olarak farklıdır. Atriyal natriüretik peptidin yarılanma ömrü 3 dakika, BNP' nin 20 dakikadır. Bununla birlikte NT-proANP' nin 1 saat ve NT-proBNP' nin ise 1-2 saattir (97). Natriüretik peptidlerin yıkılımı iki yoldan olmaktadır. İlki 'natriüretic peptide clearance receptor' (NPR-C) yoludur. İkinci yol ise nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoludur. Beyin natriüretik peptid uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir. Nötral endopeptidaz vücutta birçok dokuda ve hücre yüzeyinde bulunmakla birlikte özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde bulunur. İnsan BNP' sinin nötral endopaptidaz ile hidroliz hızı ANP' ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu da BNP' nin ANP' ye göre daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır. NT-proBNP için spesifik bir eliminasyon yolu gösterilememiştir.

Serum B tipi natriüretik peptid (BNP)'nin geç dönemde kardiyotoksitenin saptanması yönünden değerli olabileceği destekleyen çalışmalar mevcuttur. Beyin natriüretik peptid ve NT pro-BNP'nin kan ölçümleri konjestif kalp yetmezliğinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP düzeyinin kardiyak disfonksiyon derecesi için bir gösterge olabileceği ve gelişmekte olan patolojiyi erken dönemde gösterebilecek bir belirteç olarak ADR uygulanan hastalarda monitorizasyonda kullanılabileceği bildirilmektedir. Antrasiklin tedavisi uygulanmış hastalardaki persiste eden BNP yüksekliğinin ileri dönemdeki ventriküler disfonksiyon riski ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (18-22).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüş, antrasiklin uygulanan kanserli çocuklarda yapılan prospektif nitelikte bir tez çalışmasıdır.

3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri

Lösemi dışı kanser tanısıyla Çocuk Onkoloji Bilim Dalı tarafından antrasiklin tedavisi uygulanmış olan hastalardan;

1. Kemoterapi protokolünde antrasiklin grubu (adriamisin, daunorubisin, epirubisin, v.b.) ajan içerenler.

2. Tedavi öncesi yapılmış bazal ekokardiyografilerinde EF %45'ten büyük, KF %29'dan büyük olanlar.

3. Son uygulanan antrasiklin içeren kemoterapi küründen itibaren en az 3 ay süre geçmiş olanlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan ebeveyn onamı elde edilmiştir.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. İzlemden çıkmış veya ölmüş hastalar

2. Son tedavi tarihinden itibaren geçen süre 3 aydan az olanlar

3. Tanı öncesi kardiyovasküler hastalığı bulunanlar veya bazal EKO'da yukarıda belirtilen yeterli kardiyak fonksiyon kriterlerine sahip olmayanlar

4. Primer tümör yada metastazın kardiyak fonksiyonları etkileyecek anatomik lokalizasyonda bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümörün primer lokalizasyonu, onkolojik tedavi protokolü, tedavi protokolünde uygulanan antrasiklin tipi, kümülatif antrasiklin dozu (kümülatif dozlarda standartizasyonu sağlamak için 1 mg/m^2 doksorubisin= 1 mg/m^2 daunorubisin= $0,2 \text{ mg/m}^2$ idarubisin= $0,25 \text{ mg/m}^2$ mitoksantron= 3 mg/m^2 epirubisin olarak kabul edildi), uygulama şeması, antasiklinin verilmiş hızına ek olarak,

-değerlendirmenin yapıldığı tarihte son antrasiklin tedavisinden sonra geçen zaman

-değerlendirilmenin yapıldığı tarihte onkolojik hastalığın durumu

-değerlendirilmenin yapıldığı tarihte kardiyovasküler semptomların varlığı (ödem, taşipne, taşikardi, dispne)

-tanı tarihinden itibaren toplam izlem süresi

-mediastinal radyoterapi uygulaması varlığı ve uygulanan radyoterapinin dozu ve alanı değerlendirilmiştir.

Hastalar çalışmanın sistematik analizi yönünden almış oldukları kümülatif antrasiklin dozlarına göre 3 grupta incelendi.

Grup 1: < 200 mg/m² kümülatif antrasiklin dozu

Grup 2: 200-350 mg/m² kümülatif antrasiklin dozu

Grup 3: > 350 mg/m² kümülatif antrasiklin dozu

3.4. Kardiak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

3.4.1. Öykü ve Fizik muayene

Çalışmaya alınan hastalar kalp yetmezliğini düşündürülen solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı ve senkop yönünden sorgulandı. Tüm sistem muayeneleri yapıldı. Kan basıncı, kalp atım sayısı, aritmi, dispne, ödem, organomegali, juguler venöz dolgunluk varlığı not edildi.

3.4.2. Elektrokardiografi

12 derivasyonlu standart teknik uygulandı. Elektrokardiyografi kayıtları tüm grupta Nihon Kohden Cardiofax ECG 9022 (Tokyo, Japonya) cihazı ile 10 dakika dinlenmeyi takiben supin pozisyonda 25 mm/s kağıt hızında ve 10 mm/mV standardizasyonda kaydedilmiştir. Kalp hızı, ritim, QRS aksı, ST-T segment değişiklikleri, QRS voltajı, ektojik atım ve blokların varlığı, düzeltilmiş QT ölçümü not edilmiştir. Bulunan değerler yaş grubuna uygun sınırlarla karşılaştırıldı.

3.4.3. Holter Monitorizasyonu

Çalışma grubundaki tüm hastalarda Reynolds Medical dijital kayıt cihazı kullanılarak 24 saatlik EKG kaydı elde edildi. Holter monitorizasyon kayıtları Pathfinder Holter Analiz Sistemi (Delmar Reynolds Medical Ltd., Hertford, İngiltere) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Hastadan cihazın takılı olduğu zaman süresince günlük aktivitelerine devam etmesi istendi ve göğüs ağrısı, çarpıntı ve baygınlık hissi olması durumunda cihazdaki ilgili düğmesine basması konusunda eğitim verildi. Ritm, kalp hızının minimum, maksimum ve ortalama değerleri değerlendirildi. Holterde saptanan VEA'lar modifiye Lown-Wolff

sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo 1). Grade 2 ve üzerindeki patolojiler klinik olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo. 1 Holter monitorizasyonunda modifiye Lown-Wolff sınıflaması

Grade 1	Unifokal saatte 30'dan az ventriküler erken atım saptanması
Grade 2	Unifokal saatte 30 ve üzeri ventriküler erken atım saptanması
Grade 3	Multifokal saatte 30'dan az ventriküler erken atım saptanması
Grade 4	Multifokal saatte 30 ve üzeri ventriküler erken atım ve "couplet" saptanması
Grade 5	Vetriküler taşikardi

3.4.4. Ekokardiografi Değerlendirme

İki boyutlu M mod ve doppler ekokardiografi kullanılarak yapıldı. Hastalar parsiyel sol dekubit pozisyonunda Toshiba SSA-390A (Toshiba-Xario, Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japonya) cihazı ile güçlendirilmiş görüntülü faz aralığı 2,75-5,5 MHz transducer kullanılarak değerlendirildi. Hastalardan istirahat halinde, elektrokardiografi monitorizasyonu eşliğinde parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal 4 boşluk ve apikal 5 boşluk görüntüler elde edildi. Bu görüntülerden sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, duvar kalınlıkları, EF, KF, kapakların yapısı ve diyastolik fonksiyonların ölçümleri yapıldı. Ekokardiografik bulgular Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin standart önerileri doğrultusunda değerlendirildi ve değerler aynı yaş grubundaki sağlıklı çocukların standart değerleriyle karşılaştırıldı. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları M mod, 'Pulsed' dalga doppler ve 'Pulsed' dalga doku doppler yöntemleri ile değerlendirildi.

Antrasiklin uygulanan hastalarda EF'nun < %45 veya bazalin %15'i oranında düşmesi veya tedavi öncesi değere göre mutlak 10 değerlik düşme, FK'da %29'un altına düşme veya bazal değerinin %10'u oranında düşmesi, E/A < 1 olması, ve/veya anormal hipokinezik miyokardium saptanması kardiyak disfonksiyon olarak tanımlandı.

"Pulsed" dalga doppler görüntüleme

Vivid sisten 5 (General Electric) cihazı 3 mHz transducer ile Doku doppler imaging (DTI) programında "Pulsed" dalga Dopplerin örnekleme volümü 2-4 mm, Nyquist limit 15-20 cm/sn olacak şekilde ayarlandı. "Gain", minimal gürültülü ve doku sinyallerini net alabilmek için ayarlandı. Apikal dört boşluk görüntüleri kullanıldı. Örnek volüm sol ventriküle doğru mitral kapak uçları arasına yerleştirildi ve 5 kardiyak siklusa kaydedildi. Mitral akım trasesinde ilk tepe; E dalgası (erken diyastoldeki sol ventrikülün hızlı dolumu), geç diyastoldeki atriyum kasılmasına bağlı oluşan ikinci tepe A dalgası olarak not edildi. E/A

oranının >1 olması normal olarak kabul edildi. E/A oranının ters dönmesi (E<A) diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi.

“Pulsed” dalga doku doppler görüntüleme ve miyokardial performans indeksi

Vivid sisten 5 (General Electric) cihazı 3 mHz transducer ile Doku doppler imaging (DTI) programında “Pulsed” dalga Dopplerin örnekleme volümü 2-4 mm, Nyquist limit 15-20 cm/sn olacak şekilde ayarlandı. “Gain”, minimal gürültülü ve doku sinyallerini net alabilmek için ayarlandı. Apikal dört boşluk görüntüden örnek volüm sol ventrikül lateral duvar mitral anulus bileşkesine yerleştirildikten sonra akımlar en az 5 kardiak siklusta kaydedildi. Sol ventrikül için sistolik pik (Sm) ve diyastolik (E’ ve A’) dalgaları kaydedildi. Kayıtlar sırasında solunumsal değişikliği önlemek için hastalardan 30 sn süreyle olabildiğince yüzeysel soluk almaları istenildi. A’ dalgası sonu ile S dalgası başı arası IKS, S dalgası bitimi ile E’ dalgası başı arası IRS olarak tanımlandı. Ventriküller arası aktivasyon gecikme süresi ve mitral anulus lateralinden elde edilen IVKZ arasındaki fark olarak hesaplandı. Sol ventrikül için geç diyastolik dalga bitişisi ile erken diyastolik dalga bitişisi arası geçen zaman ölçülerek a olarak tanımlandı. Sistolik dalga başlangıcı ile bitişisi arasındaki zaman ise b olarak tanımlandı. Miyokard perfüzyon indeksi (MPI) aşağıdaki şekilde hesaplandı (98).

MPI: (a-b)/b

Ölçümler ardışık 5 vurdan yapılarak ayrı ayrı ortalamaları alındı.

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunu gösteren parametreler

İki boyutlu ve M mod EKO:

- Ejeksiyon Fraksiyonu
- Fraksiyonel Kısalma
- Sol ventrikül Kitlesi
- Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
- Sol ventrikül diastol sonu çapı
- Sol ventrikül sistol sonu çapı
- İnterventriküler septum kalınlığı
- Aort çapı
- Sol atriyum çapı

“Pulsed” dalga doppler:

- Erken diyastolik dalga
- Geç diyastolik dalga
- Erken diyastolik dalganın geç diyastolik dalgaya oranı

“Pulsed” dalga doku doppler:

Sistolik dalga

Deselerasyon zamanı

İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

İzovolümetrik relaksasyon zamanı

Miyokardiyal perfüzyon indeksi

Doku dopplerde erken diyastolik dalga

Doku dopplerde geç diyastolik dalga

Doku dopplerde erken diyastolik dalganın geç diyastolik dalgaya oranı

3.4.5. Radyonüklid Ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi çalışması invivo eritrosit işaretlemesi yapıldı. İşaretleme için pediatrik doz 10-20 mCi (370-740 MBq) olan erişkin dozu hastanın vücut ağırlığına oranlanarak, önerilen şekilde hesaplandı. Görüntüleme için düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kollimatöre sahip tek başlı gama kamera sistemi kullanıldı (ADAC, Argus Epic, Milpitas, CA, A.B.D.). Görüntüler sol anterior oblik, anterior ve sol lateralden alındı. Görüntülerin işlenmesi sol anterior oblik görüntü üzerinde Xeleris çalışma istasyonunda (Software Version 2.0440, GE Healthcare, Milwaukee, WI, A.B.D.) end-sistolik ve end-diyastolik ilgi alanları manuel olarak seçilerek yapıldı.

Sistolik fonksiyonları değerlendirmede; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, “peak emptying rate” (maksimum boşalım hızı) (PER), “time to peak emptying” (maksimum boşalım hızına ulaşma zamanı) (TPER) kullanıldı; Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede “peak filling rate” (maksimum dolum hızı) (PFR), “time from systole to peak filling” (maksimum doluma ulaşma zamanı) (TPFR). Hızlar zaman aktivite eğrisinin eğimi ölçülerek ve saniyede sistol veya diastol sonu hacmi olarak ifade edildi (ESV/s; EDV/s) (99,100).

Normal sol ventrikül EF $>45\%$, TPFR <180 ms; PFR $\geq 2,5$ “end-diastolic volume” (EDV)/s kabul edildi (101).

3.4.6. Manyetik rezonans görüntüleme

Bütün hastalarda inceleme supin pozisyonda vücut sargısı (synergy body coil) kullanılarak 1,5 T, 130mT/s (Phlips Groscan Intera Master, Hollanda) MRG cihazı ile T2 ağırlıklı sine çekimler yapılmıştır. Elde edilen görüntüler özel yazılım programı kullanılarak analiz edildi. Sol ventrikül end-diyastolik volümü, sol ventrikül end-sistolik volümü, sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi.

İncelemeye Balanced Turbo Field Eko (B-TFE) sekansı ile koronel, sagittal ve aksiyel planda referans görüntülerin elde edilmesiyle başlandı. Daha sonra tüm sekanslarda kullanılan coil sensitivity (SENSE) referans görüntüler alındı. Duvar hareketlerini izlemek ve ejeksiyon fraksiyonu ve sol kalp kitlesini hesaplamak için EKG tetiklemeli ve nefes tutmalı olarak T2 ağırlıklı B-FFE sekansı (TR/TE=3,1/1,5 flip angle: 60) ile dört odacık, sol ventrikül uzun aks ve kısa aks görüntüler elde edildi. Manyetik rezonans görüntüleme parametreleri Tablo 2 de verildi.

Tablo 2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri*

İşlem	Sekans	TR/TE	Flip açısı	K.K/K.A Mm	FOV/RFOV %	Kesit sayısı	Zaman sn	Matriks
Tarama Korona-sagittal-transvers	B-TFE	3.1/1.5	60	4/1	450-500/100	15	20-24	224-256
4 odacık nefes tutmalı	B-FFE	2.7/1.3	50	10/10	450-480/70	3	32	256/256
Sol ventrikül uzun aks nefes tutmalı	B-FFE	2.8/1.4	50	10/10	500/75	3	29	256/256

*Kısaltmalar: B-FFE; “Balanced Fast Field Echo”, B-TFE; “Balanced Turbo Field Echo”, TR/TE; “Repetition Time/“Echo Time”, K.K/K.A: Kesit kalınlığı/ Kesit aralığı, FOV/RFOV; “Field of view”/“region Field of view”.

MR Bilgi analizi: Manyetik Rezonans görüntüleri DELL WORKSTATION precision 650, ViewForum release 3.4 sisteme transfer edildi ve analitik işlemler “cardiac enhancement analysis” yöntemi ile gerçekleştirildi. Tüm MR ölçümleri ayrı ayrı zamanlarda iki defa yapıldı ve elde edilen değerlerin ortalaması alındı.

Diyastol sonu volüm (EDV), ESV, EF ve sol ventrikül kitlesi, bazal ve stresde sol ventrikül kısa aks hareketli görüntülerde endokardial ve epikardial sınırların manüel olarak çizilmesi ve sonuçların otomatik analizi ile elde edildi. Ayrıca perfüzyon, vaibilite ve sine görüntüler AHA segment analizine göre bazal, mid ve apikalden geçen kesitlerde toplam 16 ve uzun aksta apeks 1 olmak üzere 17 segmentte incelendi. Yapılan değerlendirmede bir hastada birden fazla tutulum görülebildiği dikkate alındı. Manyetik rezonans görüntüleme sol ventrikül segmentasyonu Tablo 3 de verildi.

Sol Duvar hareketleri sine MR incelemesinde istirahat durumunda görsel olarak değerlendirildi. Duvar hareketleri normal, hipokinetik (sistolde duvar hareketlerinde azalma),

akinetik (sistolde duvar hareketlerinin olmaması) ve diskinetik (sistolde dışa doğru hareket) ve anevrizmatik olarak kaydedildi

Tablo 3. Manyetik rezonans görüntüleme de sol ventrikül segmentasyonu

Segment 1	BAZAL anterior
Segment 2	BAZAL anteroseptum
Segment 3	BAZAL inferoseptum
Segment 4	BAZAL inferior/posterior
Segment 5	BAZAL posterolateral
Segment 6	BAZAL anterolateral
Segment 7	MID anterior
Segment 8	MID anteroseptum
Segment 9	MID inferoseptum
Segment 10	MID inferior
Segment 11	MID posterolateral
Segment 12	MID anterolateral
Segment 13	APİKAL anterior/anteroapeks
Segment 14	APİKAL septum
Segment 15	APİKAL inferior/inferioapeks
Segment 16	APİKAL lateral
Segment 17	Uzun eksen de apeks

3.4.7. Beyin natriüretik peptit

Kan bankasında hastalardan venöz yolla EDTA'lı tüplere alınan 2 cc kan örneği aynı gün içinde çalışıldı. Testin çalışma prensibi Enzim immunoassay (ELİSA) (Roche® Diagnostics GMBH, Almanya) metoduna dayanmaktadır. Saptanabilen en düşük serum BNP düzeyi 4 pg/ml, olup 100pg/ml altı normal olarak kabul edilmektedir.

3.5. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS-13.0 programında yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart sapma (\pm SD) değerleri belirlendi. Değişkenlerdeki aşırı uç değerlerin varlığında merkezi eğilim ölçütü olarak ortanca kullanıldı. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Ki-kare (χ^2) ve Fisher'in kesin Ki-kare testi ile araştırıldı. İki grubun ortalamalarının arasındaki fark; bağımsız gruplarda t testi ("student t test") ile belirlendi. Nonparametrik verilerin ortalamalarının gruplar arasındaki farkını değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi, Wilcoxon testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen "p" değeri; "p<0,05" olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mayıs 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Bölümümüz Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nın kurulduğu Mart 2003 tarihinden itibaren –çalışmamızın prospektif planı gereği son tedavi bitiminden itibaren en az 3 aylık süreyi sağlaması nedeniyle- Nisan 2010 tarihine kadar, lösemi dışı kanser tanısı alan 448 hasta değerlendirildi. Maligniteli hastaların 156'sının antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edildiği belirlendi.

Çocuk Onkoloji kliniğinin rutin işleyişi içinde kemoterapi öncesi yapılan EKO değerlendirmelerinden EF ve KF değerleri incelendi. Antrasiklin uygulanan 156 hastadan, bir hastanın EF değeri %43, bir hastanın da KF değeri %27 saptandı ve bu hastalara antrasiklin verilmesinde kontrendikasyon görülmediği halde çalışma kriterlerini sağlamadığından çalışma dışı bırakıldılar. Çalışma periyodu öncesinde tedavisi tamamlanan hastalardan 48'nin takipsizlik, 10 hastanın ise ölmesi nedeniyle izlemiden çıkmış olması ve plevrapulmoner blastomlu bir hastanın ise tanı anında kitlenin kalp ile yakın komşuluğu olması ve buna bağlı olarak kalp fonksiyonlarının bozuk olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca 34 hasta çalışmaya katılmaları ile ilgili ebeveynlerinin onamı alınamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 62 hastadan, 3 hastanın kardiak MR incelemesi, 3 hastanın da MUGA incelemesi yapılamadığı için hastalar istatistiksel değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirme hastalar ve yöntem bölümünde belirtilen kriterleri tamamlayan 56 hasta üzerinde yapıldı.

4.1. Çalışma Grubuna Ait Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 4'te, uygulanan antrasiklin türü, kümülatif antrasiklin dozları, ilaç uygulama şeması ve veriliş hızı Tablo 5'de belirtilmiştir.

Hastaların tanıda ortalama ve sınır EF ve KF değerleri sırasıyla %68,1±4,7 (%55-77); %38,0±3,5 (%28-46) saptandı. Çalışma grubunda antrasiklin uygulaması sonrası geçen süre ortalama 21,9±17,8 (3-78) ay olarak saptandı. Tüm hastaların tanı tarihinden itibaren izlem süresi ortalama 28,9±21,0 (5-108) ay olarak saptandı. Primer tümör 11 (%19,6) hastada mediasten yerleşimliydi. Değerlendirmenin yapıldığı tarihte 54 hasta remisyonda, relaps yapan 3 hastadan biri relaps sonrası ikinci seri kemoterapiyi almış ve remisyonda, 2 hasta da relaps sonrası aktif hastalık dönemindeydi.

Tablo 4. Çalışma grubuna ait demografik ve klinik özellikler

Toplam hasta sayısı	56
Yaş (ortalama±SD) (sınırları) (yıl)	11,2±4,6 (3,5-22,0)
Erkek /kız	37/19
Tümör tipi	
Hodgkin lenfoma	20 (%35,7)
Non-Hodgkin lenfoma	16 (%28,6)
Willms tümörü	6 (%10,7)
Primitif nöroektodermal tümör	5 (%8,9)
Rabdomyosarkom	4 (%7,1)
Nöroblastom	2 (%3,6)
Osteosarkom	2 (%3,6)
Plevrapulmoner Blastom	1 (%1,8)
Kemoterapi Protokolü*	
ABVD	18 (%32,1)
BFM-NHL 90 protokolü	16 (%28,6)
IECESS'92	5 (%8,9)
IRS-IV tedavi protokolü	6 (%7,1)
TPOG Wilms protokolü	4 (%10,7)
CCG 7921-Osteosarkom tedavi protokolü	2 (%3,6)
TPOG Nöroblastom 2003 protokolü	2 (%3,6)
ICE/VAC	1 (%1,8)
ABVD-OEPA	1 (%1,8)
ABVD-NHL B cell	1 (%1,8)

*ABVD: adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin; BFM NHL protokolü: Berlin Frankfurt Münster grubu non-Hodgkin lenfoma tedavi protokolü; IECESS'92: "European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study'92"; IRS-IV: "Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV"; TPOG Wilms protokolü: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms tümörü tedavi protokolü; CCG: "Children's Cancer Group"; TPOG Nöroblastom 2003 protokolü: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu nöroblastom 2003 protokolü; ICE/VAC: ifosfamid, karboplatin, etoposid, vinkristin, adriamisin, siklofosfamid; OEPA: onkovin, etoposid, prednisolon, doksorubisin.

Tablo 5. Çalışma grubunda antrasiklin uygulamasıyla ilgili özellikler

Kümülatif antrasiklin dozu (ortalama±SD) (sınırları)	244,0±115,7 (60-460)
Antrasiklin tipi	
Doksorubisin	49 (%87,5)
Doksoubisin+daunorubisin	7 (%12,5)
Antrasiklin uygulama süresi	
1 saatlik infüzyon	46 (%82,1)
4 saatlik infüzyon	10 (%17,9)
Saatlik antrasiklin infüzyonu (mg/m ² /saat)	
20 mg/m ² /saat	15 (%26,8)
28,75 mg/m ² /saat	1 (%1,8)
25 mg/m ² /saat	33 (%58,0)
30 mg/m ² /saat	6 (%10,7)
60 mg/m ² /saat	1 (%1,8)
Ortalama dakika antrasiklin infüzyon hızı (mg/m ² /dakika) (ortalama±SD) (sınırları)	0,3±0,1 (0,1-0,5)

Kümülatif antrasiklin dozlarına göre sınıflanan çalışma grubunda; grup 1’de 24, grup 2’de 16 ve grup 3’te 16 hasta yer aldı.

Çalışma grubu içinde 56 hastadan 39’u (%67,9) radyoterapi almıştı. Bu hastalardan 9’unda (%16,1) radyoterapinin mediastene uygulandığı belirlendi. Mediastinal radyoterapi alan hastaların ortalama ve sınır radyoterapi dozları sırasıyla 22,0±7,0 (15-36) Gy saptandı.

4.2. Çalışma Grubunun Öykü ve Fizik Muayene Bulguları Yönünden Değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki hastaların kardiyak öyküsünde 2 hastada çarpıntı şikayeti mevcuttu. Fizik muayenede 1 hastada taşikardi, 2 hastada aritmi saptandı. Diğer hastalarda öykü ve fizik muayene normal sınırlardaydı.

4.3. Çalışma Grubunun Radyolojik ve Laboratuvar Tetkiklerinin İncelenmesi

4.3.1. Çalışma Grubunun Elektrokardiyografik İnceleme ve Holter Monitorizasyonuna Ait Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunun elektrokardiyografik incelemesinde ortalama ve sınır kalp hızları sırasıyla $90,3 \pm 1,3$ (68-140)/dk saptandı. Tüm hastalarda QRS aksı ve voltajı normaldi ve ritim sinüs ritmindeydi. İki hastada solunumsal aritmi mevcuttu, ektopik atım görülmedi, 1 hastada sağ dal bloğu, bir hastada sinüs taşikardisi saptandı. P dalga patolojisi görülmedi. Çalışma grubunda ventrikül hipertrofisi bulgusu, ST-T segment değişikliği ve patolojik q dalgası yoktu. QTc ortalama ve sınır değerleri sırasıyla $0,38 \pm 0,02$ (0,32-0,44) sn saptandı. . Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalardan yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunda QTc anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,021$). Çalışma grubunda kümülatif antrasiklin dozuna göre kalp hızlarının karşılaştırılmasında yüksek doz antrasiklin alan hastalarda kalp hızı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,045$).

Hastaların Holter monitorizasyonunda ortalama ve sınır kalp hızları sırasıyla 70-186 ($101,2 \pm 24,9$)/dk saptandı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalardan yüksek doz antrasiklin alan grupta ortalama kalp hızları anlamlı olarak yüksekti ($p =0,009$). Çalışma grubunda kümülatif antrasiklin dozuna göre kalp hızlarının EKG ve Holter monitorizasyonu ile değerlendirilmesi Tablo 6’da verilmiştir. Elektrokardiyogram ve Holter monitorizasyonunda elde edilen kalp hızları arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Çalışma grubundaki hastaların kalp hızlarının EKO ve Holter monitorizasyonu ile karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 1 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 2 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 3 (ortalama±SD) (sınırları)
EKG*	90,3±13,0 (68-140)	96,0±7,9 (68-96)	89,8±12,0 (70-115)	97,6±16,8 (75-140)
Holter	88,3±13,0 (48-201)	84,1±9,0 (48-181)	87,9±10,8 (53-179)	95,7±11,0 (58-201)
p	0,180	0,533	0,149	0,727

*EKG; elektrokardiyogram

Çalışma grubundaki hastaların 25’inde Holter monitorizasyonunda patoloji saptanmış olup saptanan anormal bulgular Tablo 7’de özetlenmiştir. Bir hastada modifiye Lown-Wolff sınıflamasına göre grade 2 VEA saptanması dışında diğer hastalarda saptanan Holter patolojileri klinik öneme sahip değildi. Bu nedenle Holter monitorizasyonunda sadece bir hastanın patolojik veriye sahip olduğu kabul edildi.

Tablo 7. Çalışma grubundaki hastaların Holter monitorizasyon patolojilerinin değerlendirilmesi

VEA *	5 (%8,9)
SVEA **	11 (%17,9)
VEA+SVEA	2 (%3,4)
Gezici atriyal ritim	3 (%3,6)
SVEA+ Gezici atriyal ritim	1 (%1,8)
Sinüs taşikardisi	1 (%1,8)
1. derece AV blok ***	1 (%1,8)
Sağ dal Bloğu	1 (%1,8)

*Kısaltmalar: VEA: ventriküler erken atım; ** SVEA: supra ventriküler erken atım; ***I. derece AV blok; I. derece atriyo ventriküler blok

4.3.3. Çalışma Grubunda Ekokardiyografik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışma grubunda EKO ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik hesaplanan EF ve KF ortalama ve sınır değerleri sırasıyla %67,8±5,4 (%56-83); %37,4±4,4 (%29-52) saptandı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalardan yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunda EF ve KF değerleri diğer gruplardan daha düşüktü ancak bu fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,087; 0,058). Miyokard perfüzyon indeksi 2 hastada 0,5'in üzerinde saptandı.

Kümülatif antrasiklin dozlarına göre yapılan karşılaştırmada grup 3'teki hastalarda interventriküler septum kalınlığı anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,042).

Çalışma grubunun diyastolik fonksiyonlarının EKO değerlendirmesine yönelik yapılan ölçümlerde yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunda deselerasyon zamanı anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,016). Çalışma grubunun kardiyak fonksiyonlarının EKO ile değerlendirilmesine ait veriler Tablo 8'da verilmiştir.

Tablo 8. Çalışma grubunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Parametreler *	Tüm Hastalar (ortalama±SD) (sınırları)	Grup1 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup2 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup3 (ortalama±SD) (sınırları)	P
Sistolik					
Kısalma Fraksiyonu (KF) (%)	37,4±4,4 (29-52)	38,5±4,1 (33-50)	37,6±3,0 (33-42)	35,8±5,7 (29-52)	0,058
Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) (%)	67,8±5,4 (56-83)	69±5 (62-81)	63,3±3,8 (63-74)	65,4±6,8 (56-83)	0,087
Sol ventrikül diastol sonu çapı (LVEDd) (mm)	40,8±5,5 (29,8-54,2)	42,2±6 (34,4-51,8)	39,0±6,1 (29,8-54,2)	40,4±3,6 (35,1-49,4)	0,247
Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd) (mm)	25,6±4,1 (18,0-36,5)	26,0±4,2 (18,8-34,1)	24,5±4,6 (19,1-36,5)	26,1 ±3,4 (19,2-31,3)	0,234
Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWd) (mm)	7,3±1,3 (4,6-10,2)	7,7±1,5 (4,6-9,8)	7,0±1,1 (5,5-9,5)	7,1±1,2 (5,7-10,2)	0,127
Aort çapı (Ao) (mm)	24,5±4,1 (17,0-34,9)	25,6±3,6 (19,2-32,3)	23,3±4,8 (17-34)	24,2±3,9 (17,6-34,9)	0,088
Sol atriyum çapı (La) (mm)	27,4±3,9 (19,0-734,9)	28,6± 4,1 (23-36)	26,0± 4,0 (20,9-35,2)	27,1±3,3 (19,7-32,4)	0,097
Sol ventrikül Kitlesi (LVM) (g/m ²)	92,6±44,2 (20,3-202,0)	102,0±48,1 (20,3-196,0)	83,9±47,9 (39-202)	87,2±33,1 (47-184)	0,298
Sistolik dalga (S) (ml)	10,8±2,6 (7-17)	11,3±2,8 (8-17)	10,2±2,0 (7,0-13,6)	10,6±2,9 (7-15)	0,601
Miyokarial perfüzyon indeksi (tei)	0,5±0,1 (0,18-0,89)	0,4±0,1 (0,4-0,6)	0,5±0,1 (0,2-0,6)	0,5±0,1 (0,3-0,9)	0,718
İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (İKS) (msn)	58,2±9,4 (40-80)	59,8±8,5 (40-74)	59,1±11,9 (44-80)	54,9±7,5 (44-70)	0,234
Diyastolik					
Erken diyastolik dalga (e) (cm/sn)	95,0±15,6 (65-126)	97,1±16,6 (65-126)	90,6±13,5 (72-114)	96,3±16,0 (79-125)	0,390
Geç diyastolik dalga (a) (cm/sn)	59,7±12,6 (39-98)	59,5±10,6 (39-78)	54,6±9,2 (41-80)	65,1±16,3 (42-98)	0,102
Erken diyastolik dalganın geç diyastolik dalgaya oranı (e/a)	1,7±0,5 (1,0-4,4)	1,7±0,4 (1,1-2,6)	1,9±0,8 (1,3-4,5)	1,5±0,3 (1,1-2,1)	0,271
Doku dopplerde erken diyastolik dalga (e1)	18,3±3,3 (10,2-25,0)	18,8±3,6 (0,2-25,0)	18,1±3,0 (14,0-22,4)	17,8±3,4 (13-25)	0,602
Doku dopplerde geç diyastolik dalga (a1)	7,5±1,9 (4-13)	7,4±2,0 (4,0-13,0)	7,8±2,0 (4-13)	7,3±1,9 (5-12)	0,617
Doku dopplerde erken diyastolik dalganın geç diyastolik dalgaya oranı (e1/a1)	2,5±0,64 (1,5-3,9)	2,6±0,6 (1,6-3,8)	2,5±0,8 (1,6-3,9)	2,5±0,6(1,7-3,9)	0,540
Dt (sn)	130,9±29,1 (77-193)	142,0±23,6 (107-183)	128,2±30,6 (82-193)	117,2±30,2 (77-177)	0,016
İzovolümetrik relaksasyon zamanı (İRS) (msn)	58,1±12,3 (34-81,0)	57,7±13,6 (34-80)	60,7±11,5 (44-81)	56,2±11,3 (37-70)	0,513

() içinde verilen kısaltmalar metin içinde tablonun takibi için verilmiştir

4.3.4. Çalışma Grubunun Radyonüklid Ventrikülografi Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunda MUGA'da hesaplanan ortalama ve sınır kalp hızları sırasıyla 101,2±24,9 (72-197)/dk bulundu. Radyonüklid ventrikülografi'de sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik yapılan ölçümlerden EF'nin ortalama ve sınır değerleri sırasıyla %60,2±14,4 (%25-87) saptandı. Maksimum boşalım hızı , ve TPER ortalama ve sınır değerleri ise sırasıyla 3,8±1 (0,5-7,3) EDC/sn; 147,6±54,3 (10-392) msn saptandı. Radyonüklid ventrikülografi ile diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için ölçülen PFR ve TPFRR ortalama ve sınır değerleri sırasıyla 4,3±1,2 (0,5-8,9) EDC/sn; 105,8±46,3 (19-324) msn saptandı. Çalışma grubunun karşılaştırmalı analiz sonuçları Tablo 9 de verilmiştir. Yüksek doz antrasiklin alan grupta EF değeri anlamlı olarak düşük, kalp hızı anlamlı olarak yüksekti. Çalışma grubunda MUGA ile 6 hastada sistolik, 4 hastada diyastolik disfonksiyon saptandı.

Tablo 9. Çalışma grubundaki hastaların kardiyak fonksiyonlarının radyonüklid ventrikülografi ile değerlendirilmesi

Parametreler*	Tüm Hastalar (ortalama±SD) (sınırlar)	Grup 1 (ortalama±SD) (sınırlar)	Grup 2 (ortalama±SD) (sınırlar)	Grup (ortalama±SD) (sınırlar)	p
Kalp hızı (dk)	101,2±24,9 (72-197)	94,4±21,1 (72-163)	105,2±26,6 (83-197)	107,6±27,5 (72-197)	0,039
Sistolik					
EF (%)	60,2±14,4 (25-87)	64,3±15,7 (32-87)	58,8±8,6 (36-70)	55,6±16,1 (25-74)	0,02
PER (EDC/sn)	3,8±1,0 (0,5-7,3)	3,8±0,9 (2,0-6,2)	4,1±1,2 (2,4-7,3)	3,4±0,9 (0,5-5,0)	0,274
TPER (msn)	147,7±54,3 (10-392)	158,5±72,4 (78-392)	134,4±44,7 (10-204)	145,9±28,9 (98-218)	0,886
Diyastolik					
PFR (EDC/sn)	4,3±1,2 (0,5-8,9)	4,5±1,1 (1,4-6,8)	4,6±1,3 (3,6-8,9)	3,8±1,0 (0,5-5)	0,079
TPFR (msn)	105,8±46,3 (19-324)	105,3±60,7 (23-324)	118,1±30,8 (74-194)	94,9±35,1 (19-144)	0,263

* Kısaltmalar: EF; Ejeksiyon Fraksiyonu, PER; maksimum boşalım hızı, TPER; maksimum boşalım hızına ulaşma zamanı, PFR; maksimum dolum hızı, TPFRR; maksimum doluma ulaşma zamanı.

4.3.4. Çalışma Grubunun Manyetik Rezonans Görüntüleme Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunda sistolik fonksiyonların MRG ile değerlendirilmesinde ortalama ve sınır EF değerleri sırasıyla %64,8±7,4 (%48-75) saptandı. Yüksek doz kümülatif antrasiklin alan hasta grubunda EF değeri anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,019). Bir diğer sistolik parametre olan ESV ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,362). Çalışma grubunda diyastolik fonksiyonların MRG ile değerlendirilmesinde EDV'de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p =0,301). Çalışma grubunda kardiyak fonksiyonların MRG ile değerlendirilmesi Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubunun kardiyak fonksiyonlarının manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi

Parametreler*	Tüm Hastalar (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 1 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 2 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 3 (ortalama±SD) (sınırları)
Sistolik				
EF %	64,8±64,8 (48-75)	66,2±7,0 (48-75)	67,2±6,2 (55-75)	60,2±7,5 (50-70)
ESV	24,8±10,1 (11,0-57,8)	26,4±11,5 (11,0-57,8)	22,5±10,2(11-22,5)	24,8±7,7 (12-39)
Diastolik				
EDV	75,6± 25,5 (34,0-144,4)	82,7±29,1 (49-144)	68,7±25,9(34,0-128,9)	71,8±16,4(115,0-71,8)

* Kısaltmalar: EF; Ejeksiyon Fraksiyonu, ESV; sistol sonu volüm, EDV; diastol sonu volüm.

Elli altı hastalık çalışma grubu içinde MRG’de sol ventrikül duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde 41 hastada farklı düzeylerde duvar hareketlerinde patoloji saptanmıştır. Duvar hareketlerini değerlendirmek için 952 segment incelenmiş olup, 6 segmentte akinezi, 1 segmentte dizkinezi ve 1 segmentte anevrizma ve 111 segmentte hipokinezi olmak üzere toplam 119 segmentte patoloji görüldü. En fazla tutulum gösteren segmentler ve tutulumun görüldüğü hasta sayıları sırasıyla; segment 14 (20 hasta), segment 17 (15 hasta), segment 9 (12 hasta) olarak saptandı. Birer hastada tutulumu görülen segment 6 ve 11 ise en az tutulum gösteren segmentlerdir. Sol ventrikül duvar hareketlerinin incelemesinde akinezi, hipokinezi ve anevrizma saptanan hastalar klinik olarak anlamlı kabuledildi.

4.3.5. Çalışma Grubunda Beyin Natriüretik Peptit Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların BNP değerlerinin ortalama ve sınır değerleri 36,6±30,5 (0-172) pg/ml saptandı. İki hastanın BNP değeri ≥100 pg/ml saptandı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre gruplar arasında ortalama BNP değerlerinde anlamlı fark bulunmadı (p=0,336). Çalışma grubu içinde BNP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma grubunun kardiyak fonksiyonlarının beyin natriüretik peptit ile karşılaştırılması

Çalışma Grubu	BNP* (pg/ml)
Tüm hastalar (ortalama±SD) (sınırları)	36,6±30,5 (0-172)
Grup 1 (ortalama±SD) (sınırları)	34,8±36,3 (0-172)
Grup 2 (ortalama±SD) (sınırları)	34,13±23,4 (0-97)
Grup 3 (ortalama±SD) (sınırları)	41,7±28,2 (1-126)

*BNP, beyin natriüretik peptit

4.3.6. Çalışma Grubunda MUGA, EKO, MR ve BNP ile Saptanan Kardiyak Patolojilerin Karşılaştırılması

Çalışmada değerlendirilen hastaların 20'sinde EKO, MR, MUGA veya BNP tetkiklerinden en az birinde patoloji varlığı belirlendi. Çalışma grubundaki hastaların EKO incelemesinde, 9 hastada sistolik disfonksiyon saptandı. Bu hastalardan 7'sinde FS değerinde düşüklük, 2'sinde hem FS hem EF değerinde düşüklük mevcuttu. Radyonüklid ventrikülografide 2 hastada sadece sistolik disfonksiyon, 4 hastada hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme sol ventrikül segmentasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda 6 hastada akinetik, 1 hastada diskinetik ve 1 hastada anevrizmatik miyokard alanı görüldü. Ekokardiyografi ve MRG'de klinik anlamlı diyastolik disfonksiyon saptanmadı. Ekokardiyografi, MRG ve MUGA tetkilerinin üçünde de sistolik disfonksiyon saptanan 1 hasta (#27) ve EKO ve MRG'nin her ikisinde sistolik disfonksiyon saptanan 1 hasta (#55) mevcuttu. Her üç (EKO, MR, MUGA) tetikte ortak çalışılan parametre EF değeri idi. Çalışma grubunun tümünde ve kümülatif antrasiklin dozlarına göre yapılan sınıflamada grup 2 ve grup 3'te yer alan hastalarda her üç tetikin kendi aralarında yapılan ikişerli analizleri sonucunda EKO'da EF değeri normal sınırlardayken, MRG ve MUGA incelemelerinde EKO'ya oranla düşüktü. Düşük doz antrasiklin alan hasta grubunda üç tetik arasında fark saptanmadı. Tablo 12'de kümülatif antrasiklin dozlarına göre hastaların EF değerinin EKO, MUGA ve MRG ile değerlendirilmesi ve ilmiştir.

Tablo 12. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre grupların EF değerlerinin EKO, MR, MUGA ile değerlendirilmesi

Parametreler* EF (%)	Tüm Hastalar (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 1 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 2 (ortalama±SD) (sınırları)	Grup 3 (ortalama±SD) (sınırları)
EKO	67,8±5,4 (56-83)	69±5 (62-81)	63,3±3,8 (63-74)	65,4±6,8 (56-83)
MUGA	60,2±14,4 (25-87)	64,3±15,7 (32-87)	58,8±8,6 (36-70)	55,6±16,1 (25-74)
MRG	64,8±64,8 (48-75)	66,2±7,0 (48-75)	67,2±6,2 (55-75)	60,2±7,5 (50-70)
p	0,020	0,753	0,04	0,029

*Kısaltmalar: EF, ejeksiyon fraksiyonu; EKO, ekokardiyografi; MUGA, radyonüklid ventrikülografisi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak patoloji saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirmesinde 7 hastada EKO'da sistolik disfonksiyon gösterilmişken MRG ve MUGA normal sınırlardaydı. Radyonüklid ventrikülografisi ile sistolik disfonksiyon saptanan 1 hastanın ve hem sistolik hem diyastolik disfonksiyon saptanan 4 hastanın EKO ve MRG tetkikleri normaldi. Manyetik rezonans

görüntüleme sol ventrikül duvar hareketlerinde patoloji saptanan 3 hastanın diğer tetkiklerinde patoloji görülmedi. Çalışma grubu içinde 2 hastada BNP değeri ≥ 100 pg/ml saptandı. Çalışma grubundaki hastaların patolojik kardiyak bulgularının karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Çalışma grubunda EKO, MUGA, MRG, BNP ile saptanan patolojilerin değerlendirilmesi*

Hasta	EKO		MUGA		MRG		BNP
	Sistolik	Diyastolik	Sistolik	Diyastolik	Sistolik	Diyastolik	
#1	•						
#6	•						
#12					•		
#16			•				
#17							•
#18							•
#19					•		
#26					•		
#27	•		•		•		
#32			•	•			
#34	•						
#35	•						
#41	•						
#46					•		
#47			•	•			
#52			•	•			
#54	•						
#55	•				•		
#56	•						
#58			•	•			

* Kısaltmalar: EKO; ekokardiyografi, MUG; radyonükleid ventrikülografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, BNP; beyin natriüretik peptit

Çalışma grubunda EKO, MUGA, MRG ve BNP tetkiklerinden en az birinde patoloji saptanarak kronik kardiyotoksisite tanısı alan hastalarla, kardiyak patoloji saptanmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, tümör tipi, antrasiklin infüzyon hızı, kümülatif antrasiklin dozu ve tedavi sonrası izlem süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0,735; 0,087; 0,610; 0,282; 0,090; 0,865$)

4.3.7. Mediastinal Radyoterapi Uygulamasının Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunda mediastinal radyoterapi uygulamasının kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi ve mediastinal radyoterapi almayanlarla yapılan karşılaştırma Tablo 14’de verilmiştir. Radyoterapi alan grupta, almayanlara oranla sadece EKO’da MPI’nin belirgin olarak düşük olduğu, diğer fonksiyonların etkilenmediği saptandı

Tablo 14. Mediastinal radyoterapi uygulamasının kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirilmesi

Parametreler*	Mediastinal radyoterapi almayan hastalar (n=47)	Mediastinal Radyoterapi Alan Hastalar (n=9)	p
EKG			
Kalp hızı (dk)	89,9±13,1 (68-140)	92,2±12,6 (76-117)	0,546
QTc (mm)	0,4±0,02 (0,3-0,4)	0,4±0,02 (0,36-0,42)	0,085
PR (mm)	0,1±0,1 (0,1-0,8)	0,1±0,01 (0,1-0,16)	0,536
Holter			
Kalp hızı (dk)	80,0±11,0 (70-115)	89±11,9 (72-104)	0,577
EKO			
Sistolik EF (%)	68,8±5,6 (62-83)	65,5±4,5 (56-71,6)	0,259
KF (%)	38,4±4,8 (33-52)	35,9±3,3 (29-40,1)	0,373
MPI	0,5±0,1 (0,36-0,89)	0,4±0,1 (0,18-0,53)	0,008
Diyastolik E/A	2,6± 0,7 (1,6-3,9)	2,5±0,6 (1,6-3,5)	0,806
MRG			
Sistolik EF (%)	65,5±6,6 (50-75)	60,8±10,1 (48-75)	0,194
Diyastolik EDV (ml)	74,4± 25,5 (34-144,4)	82,1±26,5 (50-128,9)	0,777
MUGA			
Sistolik EF (%)	59,1±14,6 (5-87)	66,0±12,2 (40-83)	0,084
Diyastolik PFR (EDC/sn)	4,3±1,2 (0,51-8,9)	4,2±1,0 (2,4-5,0)	0,378

*Kısaltmalar: EKG; elektrokardiyogram, EKO; ekokardiyografi, EF;ejeksiyon fraksiyonu, KF; kılcalma fraksiyonu; MPI, miyokard perfüzyon indeksi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; EDV, ediyastol sonu volum; MUGA, radyonükleid ventrikülografi; PFR, maksimum dolum hızı.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinde artan sağ kalım oranlarında 1960'lerden sonra tedaviye giren antrasiklin grubu kemoteropatik ajanların yeri çok önemlidir. Uzamış sağ kalım süresi, yaşam beklentisi olan hastalarda ilaç kullanımına bağlı yan etkiler üzerinde araştırmalar yapılmasını gerekli kılmıştır. En önemli yan etkilerden biri de kanserli çocuklarda mortalite ve morbidite sebebi olan antrasiklin kardiyotoksisitesidir. Başta serbest oksijen radikalleri olmak üzere pek çok mekanizma bu etkide rol oynar (102). Antrasiklin kardiyotoksisitesi tüm miyositlerde stoplazmada vakuolizasyon, miyofibriler bozulma ve miyokarda fibröz dejenerasyon gibi yapısal değişikliklerin zemininde gelişir (103). Tüm bu değişiklikler antrasiklinlerin kümülatif dozları ile doğru orantılıdır. Kümülatif antrasiklin dozunun 400-500 mg/m² üzerine çıkılmasıyla kardiyotoksisite olasılığı belirgin olarak artmaktadır. Yapılan retrospektif çalışmaların analizinde ortalama 2 yıllık takipler sonrasında 400 mg/m² kümülatif doz üzerindeki antrasiklin alan hastalarda %3, 550 mg/m² üzerindeki dozlarda %7, 700 mg/m² üzerindeki dozlarda %13 kalp yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (104). Ayrıca kalp yetmezliği gelişiminde etkili bir diğer faktör de tedavi sonrası geçen takip süresidir. On yıldan kısa süreli izlemlerde kardiyak disfonksiyon %18 oranında görülmekteyken, 10 yıldan sonraki incelemelerde bu oranın %38'e çıktığı gösterilmiştir (46). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama tedavi sonrası takip süresi 28,9±21,0 (5-108) ay olup klinik kalp yetmezliği bulguları saptanan hastamız olmadı. Çalışmamızda hastalar çeşitli tanılarla, ortalama 244,0±115,7(60-460) mg/m² kümülatif antrasiklin dozları içeren kemoterapi almıştır. Çalışma grubundaki hastalardan 20'sinde (%35,1) çeşitli kardiyak patolojiler saptandı. Çalışma grubumuzda saptanan kardiyotoksisite sıklığının literatür verilerinde yüksek olması hastalarımızın, diğer çalışmalardan farklı olarak asemptomatik dönemde değerlendirilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Kardiyotoksisiteyi belirleyen kümülatif dozdan başka faktörler de vardır. Kız cinsiyetin kardiyotoksisiteye yatkınlık yaratığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lipshultz ve ark.'nın (105), 1995 yılında 120 çocuk ve yetişkin üzerinde yapılan çalışmalarında kız cinsiyetin kariyotoksisiteye daha yatkın olduğu ifade edilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ve tümör tipi ile kardiyotoksisiteye yatkınlık arasında ilişki saptanmadı.

Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisite akut ve kronik olarak iki başlık altında incelenmektedir. Akut kardiyotoksisite tedavi sırasında gelişir ve taşikardi, hipotansiyon, çeşitli EKG değişiklikleri gibi hayatı tehdit etmeyen ve geri dönüşlü etkilerdir. Ancak kronik kardiyotoksisite kalıcı ve kalp yetmezliğine kadar giden ciddi bir tablo oluşturur. Beş yüzden fazla yetişkin hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada tedavi sonrası %13 kalp yetmezliği

geliştiği gösterilmiştir (106). Son yıllarda yapılan çalışmalarda subklinik kardiyotoksisitenin tanımlanmasına ağırlık verilmiştir. Boylice klinik kalp yetmezliği gelişmeden bu hastalar tanınabilecek ve erken tedavi uygulanabilecektir. Bizim alışma grubumuzda, 2 hastanın çarpıntı yakınması olması, fizik muayenede bir hastada taşikardi ve 2 hastada aritmi saptanması dışında tüm hastalar subklinikti.

Kardiyotoksisitenin değerlendirmesinde kullanılan ykw ve fizik muayeneye ek olarak farklı tetkiklerle subklinik hastalar erken saptanmaya çalışılmaktadır. Bu yöntemlerden EKG'de sıklıkla non spesifik ST ve T değişiklikleri, PR mesafesinde uzama, QRS amplitüdünde azalma görülebilmektedir. QT intervalinin ventrikül disfonksiyonun erken bulgusu olarak kullanılabilceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (56,107). Schwartz ve ark. (56), tedavi bitiminden 2 yıl sonra 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada QT intervalinin uzunluğunun kümülatif doksorubisin dozuyla korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. QT intervalinin geç kardiyak dekompanzasyon için prediktif bir parametre olduğunu ve normal EKO bulguları olan hastalarda QT ölümlerinin bir tarama testi olarak kullanılabilceğini vurgulanmıştır. Bizim alışmamızda QT intervali kümülatif antrasiklin dozu 300mg/m²'nin üzerinde olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca yüksek doz antrasiklin alan hastalarda kalp hızı anlamlı olarak yüksekti. Yapılan çalışmalarda en sık görülen ritim bozukluğu sinüs taşikardisi olmakla birlikte diğer aritmiler de görülebilmektedir (1). Praga ve ark. (108), tedavi sonunda hastaların %14'ünde EKG ile saptanan patolojiler geliştiğini göstermiştir. Bizim alışmamızda sadece bir hastada (%1,8) EKG'de sinüs taşikardisi saptandı ve bu hastanın diğer tetkilerinde patoloji yoktu.

Ortalama kalp hızları ve ritim sorunlarının değerlendirilmesinde Holter monitorizasyonunun 24 saat boyunca günlük yaşam koşullarında izlem olanağı sunması nedeniyle daha güvenilir bir yöntem olduğu bilinmektedir. Lipshultz ve arkadaşları (49), akut lösemi nedeniyle doksorubisin alan çocuklarda yaptıkları çalışmada geç dönemde Holter monitorizasyonu ile ventriküler taşikardi saptadıkları hastaların uzun süreli izleminde ciddi ventriküler disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği geliştiğini rapor etmişlerdir. Bizim alışmamızda hastaların Holter ile izleminde ortalama, minimum ve maksimum kalp hızları yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Yirmi beş hastada Holter monitorizasyonunda çeşitli patolojiler saptanmış olup bunlar seyrek gözlenen ve klinik önemi olmayan ritim sorunlarıydı. Sadece 1 hastada klinik takibi gereken VEA saptandı.

Kardiyotoksisiteyi saptamada EKO, MUGA, MRG, BNP ve miyokard biyopsisi kullanımı önerilen diğer tanı yöntemleridir. Steinherz ve ark. (109), tarafından yayınlanan izlem protokollerinde kardiyak fonksiyonların takibinde EKO ve MUGA nerilmektedir.

Ekokardiyografi non-invaziv, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olması, aynı zamanda radyoaktif madde kullanılmaması nedeniyle takiplerde yaygın kullanım alanı bulmuştur (109,110).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ilk defa M mod EKO ile değerlendirilmiştir. Ekokardiyografi ile sol ventrikülün yapısal ve fonksiyonel değerlendirmesi yapılabilmektedir. Sol ventrikül disfonksiyonunda ile ardyük artar ve EF düşer. Bu düşme veya düşme eğilimi sol ventrikül disfonksiyonunu ön görmede önemli bir kavramdır ve mutlaka takip edilmelidir (2).

M mod tekniğinin en önemli kısıtlaması ölçümlerin tek hat üzerindeki ventrikül genişliği ve fonksiyonu hakkında bilgi vermesidir. Normal sol ventrikül için uygun ve pratik bir ölçümdür ancak özellikle segmenter duvar hareket kusuru ve duvar kalınlık farkı olan hastalarda global sol ventrikül sistolik fonksiyonunu yeterince doğru hesaplamadığı ortaya çıkmıştır. Kullanımını kısıtlayan bir diğer etken de bu teknikte gözlemci değişkenliğinin sonuçları etkilemesidir. Ayrıca klasik EKO yöntemleri kronik kardiyotoksisitenin takibinde etkiliyken erken dönem kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir (111).

İki boyutlu ve M mod EKO ile sol ventrikül dilatasyonunu (LVEDd ve LVESd'de artış), sol ventrikül hipertrofisini (LVM ve LVPWd'de artış), ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu (EF ve KF'de düşüş) göstermek mümkündür. Sistolik disfonksiyonu göstermede en yaygın kullanılan parametreler EF ve KF değerleridir. Bir çok çalışma EF <%45 ve KF<%29 saptanmasını sistolik disfonksiyon olarak kabul etmektedir. Ancak EF ve KF erken dönemde kardiyotoksisiteyi değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (109). Ayrıca EF önyük, ardyük, kalp hızı ve daha birçok faktörden etkilenmektedir (112). Bundan dolayı sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonuna ek parametreler kullanılmaktadır .

“Pulsed” dalga doppler ve TDİ teknikleri ile M mod uygulamasının kısıtlılıklarının aşılması hedeflenmiştir. İlk kez 1989 yılında Isaz ve ark. (57) tarafından sol ventrikül arka duvar hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılan doku doppler tekniği ile ventriküllerin global ve bölgesel hareketlerini gözleme ve sistolik, diyastolik fonksiyonlarını kantitatif değerlendirme olanağı doğmuştur (57).

“Pulsed” dalga doppler ile değerlendirilen miyokard perfüzyon indeksi sol ventrikül global fonksiyonunu göstermede basit bir parametredir. Global bir değerlendirme olanağı sunmasının yanı sıra, MPİ'nin sol ventrikül disfonksiyonunu diğer geleneksel ölçümlerden daha önce saptayabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (113,114). Normal miyokardial

performans indeksi $0,39\pm 0,05$ olup $0,5$ 'i geçmesi patolojik olarak kabul edilmektedir (60, 115). Miyokardial performans indeksinin prognostik değerinin olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır (116).

Elbl ve ark.'nın (117), ortalama 250 ± 131 mg/m² (sınır 50-1200 mg/m²) kümülatif antrasiklin tedavisi alan 155 hasta üzerinde, antrasiklin tedavisinin geç kardiyak bulgularını değerlendirmeye yönelik yaptıkları çalışmada, ortalama ve sınır EF, KF, MPI ve LVPWd değerleri sırasıyla 64 ± 5 (39-74); 35 ± 4 (18-48); $0,3\pm 0,11$ (0,06-0,73) mm; $6,7\pm 1,1$ (5-10) mm saptanmış ve 41 hastalık kontrol grubuyla karşılaştırmada bu değerler antrasiklin alan çalışma grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Rathe ve ark.'nın (118), akut lenfoblastik lösemi tanısıyla tedavi almış 41 erkek 39 kız hastada sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, EF'de progresif bozulma, LVEDd ve LVESd'de progresif dilatasyon ve IVS'de inceleme saptanmış ve bu değişiklikler kalp yetmezliğinin erken bulguları olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise EKO ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesine yönelik hesaplanan EF ve KF ortalama ve sınır değerleri sırasıyla $67,8\pm 5,4$ (%56-83); $37,4\pm 4,4$ (%29-52) saptandı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalardan yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunda ortalama EF ve KF değerleri diğer gruplardan daha düşüktü ancak bu fark anlamlı bulunmadı. Miyokard perfüzyon indeksi ve LVPWd ortalama ve sınır değerleri sırasıyla $0,5\pm 0,1$ (0,18-0,89) mm; $7,3\pm 1,3$ (4,6-10,2) mm saptanmış olup normal sınırlardaydı. Klinik semptomu olmayan iki hastada $MPI > 0,5$ saptandı. Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı tüm hastalarda normal sınırlardaydı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen gruplar arasında MPI ve LVPWd değerlerinde anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama ve sınır LVEDd ve LVESd değerleri sırasıyla $40,8\pm 5,5$ (29,8-54,2); $25,6\pm 4,1$ (18,0-36,5) mm saptanmış olup bu değerler normal sınırlardaydı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen gruplar arasında LVEDd ve LVESd değerleri yönünden anlamlı fark saptanmadı. İnterventriküler septum kalınlığının ortalama ve sınır değerleri sırasıyla $7,4\pm 1,6$ (5,0-12,7) mm saptanmış olup 5 hastada saptanan ölçümler normal sınırların altındaydı. Ayrıca bizim çalışmamızda yüksek doz antrasiklin alan grupta interventriküler septum kalınlığı anlamlı derecede düşük saptandı.

Antrasiklinlerin kardiyotoksitesinin değerlendirilmesinde, üzerinde durulan konulardan biri de normal ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalarda saptanan diyastolik disfonksiyonun gelişebilecek kalp yetmezliğinin erken bulgusu olmasıdır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını belirlemede doppler görüntüleme, TDİ, MRG, MUGA

kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanı doppler incelemesidir. Ancak bu teknikte ölçülen mitral akım velositeleri kalp hızı, ön yük ve arka yükten etkilenmektedir (119).

Ekokardiyografide diyastolik parametreleri değerlendirmeye yönelik çeşitli ölçümler yapılabilmektedir. Doppler ve M mod EKO ile değerlendirilen İVRZ, aortik kapağın kapanmasında mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamandır. Uzamış (>110msn) İVRZ anormal miyokardiyal relaksasyonun sensitif bir göstergesidir (60, 114, 118). Ekokardiyografide değerlendirilen diğer bir parametre de DZ'dir. Deselerasyon zamanı sol ventrikülün kompliyansı azaldıkça kısalır. Birçok çalışmada diyastolik disfonksiyon E/A oranı ile değerlendirilmiştir (4, 114). "Pulsed" dalga dopplerde diyastolik erken dolun evresine ait erken diyastolik dalga E, atriyal kontraksiyonevresine ait geç diyastolik dalga A olarak ifade edilir. Benzer bir adlandırma "pulsed" dalga doku dopplerde yapılır ve dalgalar E' ve A' olarak adlandırılır. Normal E/A oranları 1-1,5 olarak değerlendirilir. Oranın 1'den ve E'nün 7'den küçük olması diyastolik disfonksiyon olarak kabul edilir (120). Marchandise ve ark.'nın (121) yaptığı çalışmada henüz sol ventrikül disfonksiyonu gelişmemişken E/A'da azalma ve İVRZ'de uzamanın görülebileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalarda yüksek doz antrasiklin alan hastalarda DT anlamlı olarak düşük saptandı. İzovolümetrik relaksasyon zamanı ve E/A ve E' tüm gruplarda normal sınırlarda olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Diyastolik disfonksiyon üç evrede kendini göstermektedir. Birinci evrede sol atriyum ve ventrikül basıncı normalken İVRZ uzamıştır ve E/A oranı 1 den küçüktür. Bu faz anormal relaksasyon fazıdır ve yaşlılıkta sık görülür. İkinci evre pseudonormal evre olarak bilinir ve sol ventrikül kompliyansında azalma sonucu diyastolik dolun basıncının artması ile oluşur. Üçüncü evrede ise sol ventrikül kompliyansı daha da azalmıştır ve E dalga velositesi artar, DT kısalır ve A dalga velositesi azalır, E/A oranı 2'den büyüktür. Birinci evre hastalar sıklıkla asemptomatikken, üçüncü evredeki hastalarda ağır fonksiyonel kısıtlama mevcuttur. Bizim çalışmamızdaki hastaların asemptomatik olduğu göz önüne alındığında, yüksek doz antrasiklin alan grupta saptanan uzamış DT, ileride gelişebilecek kalp yetmezliğinin öncül bir bulgusu olarak değerlendirildi.

Her ne kadar kadiyotoksisitenin takibinde en çok kullanılan yöntem EKO ile sol ventrikül fonksiyonlarının takibi olsa da gözlemci değişikliği sensitivite, spesivite ve tekraralanabilirliğini önemli oranda etkilemektedir ve algoritmada alternatif tetkikler aranmasına neden olmaktadır (53).

Çok fazlı radyonüklit anjiyografi (MUGA) TC ^{99m} nin enjeksiyonunu takiben radyonüklit maddenin eritrositlere bağlanarak kardiak havuzda gama kamera ile görüntülenme

esasına dayanan radyolojik bir yöntemdir. Kalbin bölgesel ve global fonksiyonlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiş mükemmel bir araçtır (4,122,123). Antrasiklin kardiyotoksitesinin izleminde çok önemli bir yere sahiptir. Schwartz ve arkadaşları (124), erişkin yaş grubundaki 82 hastada MUGA sonuçlarına göre oluşturdukları algoritma kapsamında antrasiklinlere bağlı konjestif kalp yetmezliği riskinin dört kat azalttıklarını göstermişlerdir. Sistolik fonksiyonları değerlendirmede EF, PER, TPER ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmede PFR, TPFRR yaygın olarak kullanılmaktadır. Normal sol ventrikül EF $>45\%$, TPFRR <180 ms; PFR $\geq 2,5$ EDV/s kabul edilir (101). Radyonüklid ventrikülografinin kullanımını kısıtlayan en büyük tartışma radyasyon içerikli bir test olmasıdır. Bir uygulamada vücuda verilen radyasyon aslında 2 akciğer filmi ile eş değerdedir. Bir diğer husus da MUGA'nın maliyeti EKO'nun yaklaşık 2 katı kadardır. Ayrıca MUGA'nın kullanımını kısıtlayan bir takım teknik faktörler de mevcuttur. Özellikle aritmisi olan hastalarda iki kalp atımı arasındaki RR mesafesi doğru ölçülememekte ve bu da değerlendirmenin hatalı sonuç vermesine neden olmaktadır.

Agarwala ve ark.'nın (125), $180-200$ mg/m² kümülatif antrasiklin almış 32 kanserli hastada yapılan çalışmada MUGA ile 13 ($40,6\%$) hastada sistolik disfonksiyon saptanmışken bu hastaların sadece 3 tanesinde klinik kalp yetmezliği bulguları mevcuttu. Çorapçioğlu ve ark. (4) tarafından $200-600$ mg/m² kümülatif antrasiklin almış 21 kanserli hastada yapılan çalışmada EKO ile sadece 3 hastada kardiyak disfonksiyon saptanırken, MUGA ile 10 hastada kardiyak disfonksiyon saptanmıştır. Ancak bu çalışmada MUGA'nın radyasyon içeriği ve yüksek maliyeti göz önünde tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda MUGA'da diyastolik disfonksiyon saptanan 4 hastanın ($7,1\%$) hiçbirinde EKO'da ve MRG'de diyastolik disfonksiyon gösterilememiştir. Literatürü destekler şekilde diyastolik kardiyak disfonksiyonu saptamada MUGA daha üstün bulunmuştur.

Manyetik rezonans görüntüleme kardiyak morfolojinin ve fonksiyonun değerlendirilmesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmiştir (126). Bizim çalışmamızda kardiyotoksitesinin değerlendirilmesinde EKG, Holter, EKO ve MUGA ve BNP'nin yanı sıra MRG de kullanılmış olup çocuklarda kronik kardiyotoksitesinin değerlendirilmesine yönelik olarak MRG ile yapılmış yayınlar oldukça sınırlıdır. Kardiyak MRG kalbin fonksiyonel yapısını yansıtmamasının yanında, akut ve kronik miyokardiyal hasarların gösterilmesinde kendisini kanıtlamış bir yöntemdir (127). Oluşan akut iskemi veya inflamasyon T2A sekanslarla ve T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast verilerilerek görüntülenebilir. Yapılan ölçümlerin tekrarlanabilir olması önemli bir avantajdır. Diyastolik

fonksiyonlardaki erken değişiklikleri gösterebilme özelliğine sahiptir. Manyetik rezonans görüntüleme ile sol ventrikül EF, EDV ve ESV hesaplanabilir. Ayrıca sol ventrikül duvar hareketleri 17 segmente bölünerek değerlendirilebilir. Wassmuth ve ark. (113), MRG ile 22 hastanın antrasiklin tedavi öncesi, tedavinin 3. günü, 28. günü kardiyak incelemesini değerlendirmişlerdir. Hastalarda tedavinin 28. gününde EF değerinde anlamlı düşme ve kontrast tutulumunda anlamlı artış olduğu görülmüştür. Yazarlar çalışmalarının takip konusunda MRG'nin kullanıldığı ilk çalışma olması nedeniyle daha fazla çalışmaların yapılması gerekliliğine değinmektedir. Yine başka bir çalışma da Kuittinen ve ark. (128) tarafından non-Hogkin lenfomalı hastalarda otolog kemik iliği nakli sonrası gelişen akut kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi için yapılmış ve EF, EDV, ESV değerleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma da MRG ile çok erken kardiyotoksisitenin değerlendirilmesine yönelik ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Bu çalışmada NT-proBNP ile EF değerlerinde yükselme ve EF değerinde düşme ve EDV'de artma arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Oberholzer ve ark (127) tarafında yapılan diğer bir çalışmada ise kronik kardiyotoksisiteninde değerlendirilmesi amaçlanmış ve 28 hasta çalışmaya alınmıştır. Sol ventrikül fonksiyon parametreleri yanı sıra, sağ ventrikül parametreleri de değerlendirilmiştir. Çalışmada kardiyak disfonksiyonu değerlendirmede EF ve ESV indeksi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar EKO ile karşılaştırılmış ve MRG ile kardiyak disfonksiyon saptanan hastalarda EKO normal bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalarda yüksek doz antrasiklin alan hasta grubunda EF değeri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak MRG'de sol ventrikül duvar hareketlerinde azalma sınıflanarak not edilmiştir. Bu nitelikte bir değerlendirme bizim bilgimiz dahilinde daha önce yayınlanmamıştır. Ayrıca sol ventrikül duvar hareketlerinde değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmamızda 6 segmentte akinezi, 1 segmentte dizkinezi ve 1 segmentte anevrizma ve 111 segmentte hipokinezi olmak üzere toplam 119 segmentte patoloji görüldü. Bu patolojilerden sadece 8'i klinik öneme sahip olarak değerlendirilmekle beraber hipokinezi saptanan hastaların gelecekteki prognozları ile ilgili bilgimiz sınırlıdır. Bu hastaların takiplerinin gerekliliği tartışmasıdır. Literatürdeki bilgilere benzer olarak MRG ve MUGA'nın sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede EKO'dan daha hassas olduğu gösterilmiştir. MRG'de radyasyon yoktur ancak yüksek maliyet nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamaması, kardiyak çekimlerin deneyimli bir merkezde yapılması gerekliliği ve görüntüleme için hastanın yaklaşık 45 dk cihaz içinde hareketsiz durmak zorunda olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Beyin natriüretik peptid subklinik kardiyotoksisitenin saptanmasında üzerinde çalışılan biyokimyasal parametrelerden biridir. Esas olarak ventrikülerin dilatasyonu ve duvar stresindeki artışa bağlı olarak ventriküller tarafından salınmasına rağmen ilk kez beyinde tanımlandığı için BNP olarak isimlendirilmiştir. Beyin natriüretik peptid yüksekliğinin ileri dönemdeki ventriküler disfonksiyon riski ile ilişkili olduğunu ve antrasiklin tedavisi uygulanan hastalarda henüz EF'de düşüş saptanmadığı dönemde, BNP düzeyleri yüksek olanların geç dönemde daha fazla KKY riski taşıdıkları bildiren çalışmalar mevcuttur (129,131). Bu çalışmalarda BNP düzeylerindeki artışın hem akut ve hem kronik kardiyotoksisitenin gösterilmesinde etkili olduğu ifade edilmiştir (129). Nousiainen ve ark.'nın (132), kümülatif 400-500 mg/m² doksorubisin tedavisi uygulanmış 28 Hodgkin lenfoma taşıyla takipli hastayı değerlendirdikleri çalışmada subklinik sol ventrikül disfonksiyon varlığında natriüretik peptid düzeylerinin, özellikle diyastolik fonksiyonlardaki bozulma durumlarında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen gruplar arasında ortalama BNP değerinde anlamlı fark bulunamamakla birlikte yüksek doz antrasiklin tedavisi alan hasta grubunda ortalama BNP değerinin diğer grupların ortalama BNP değerlerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kısmet ve ark.'nın (133), 120-450 mg/m² arasında değişen doksorubisin tedavisi almış 22 solid tümörlü hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, BNP düzeyleri ile kümülatif antrasiklin dozları arasında anlamlı ilişki bulunamamış olmakla birlikte kardiyak fonksiyon bozukluğu saptanan 3 hastanın ortalama BNP düzeyleri düşük doz antrasiklin alan hastaların ortalama BNP düzeylerinden yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 2 hastanın BNP değerleri yüksek saptanmış olup bu hastalarda diğer tetkiklerle sistolik ve diyastolik disfonksiyona ait bulgu gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda EKO MUGA ve MRG tetkiklerinden en az birinde patoloji saptanan 20 hasta mevcuttu. Bu hastalardan birinde her üç tetkik ile sistolik disfonksiyon gösterilmişken diğer bir hastada EKO ve MUGA ile sistolik disfonksiyon gösterilebilmiştir. Çalışma grubunun tümünde ve kümülatif antrasiklin dozlarına göre yapılan sınıflamada grup 2 ve grup 3'te yer alan hastalarda her üç tetkikin kendi aralarında yapılan ikişerli analizleri sonucunda EKO'da EF değeri normal sınırlardayken, MRG ve MUGA incelemelerinde EKO'ya oranla düşüktü. Düşük doz antrasiklin alan hasta grubunda üç tetkik arasında fark saptanmadı. Bu bulgu da literatür bilgisini destekler şekilde MUGA ve MRG'nin subklinik kardiyak disfonksiyonu saptamada daha hassas olduğunu göstermektedir. Radyonüklid ventrikülografinin özellikle diyastolik disfonksiyonu saptamadaki önemi, bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer olarak gösterilmiştir (4). Ancak EKO'da her geçen gün

geliştirilen TDİ gibi yeni metotlarla subklinik kardiyotoksitenin saptanmasındaki etkinliği geliştirilmektedir. Örneğin kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hasta grubumuzda yüksek doz antrasiklin alan hastalarda DT'nin anlamlı düşük saptanması bu hastaların ileride gelişebilecek kardiyak disfonksiyon yönünden yakın takiplerini zorunlu kılmaktadır. Yine EKO ile MPI 0,5 ten büyük saptanan iki hasta da sistolik disfonksiyon yönünden yakın takip edilmelidir. Ayrıca bizim çalışmamızda yer almayan ve son dönemlerde EKO incelemeleri arasında yerini alan strain görüntüleme sol ventrikül duvar hareketlerinin değerlendirilmesi konusunda yenilik getirmiştir. Ancak hem MR hem de yeni kullanıma giren EKO incelemeleri ile ilgili elimizde çok fazla veri bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda çocuklarda yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin netleştirilebilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kardiyotoksitate gelişiminde yatkınlık yaratan faktörlerinden biri de mediastinal radyoterapi uygulaması olarak bilinmektedir. Mediastial radyoterapinin neden olduğu endotel hasarı ve koroner arter kan akımında azalmanın kardiyotoksitate gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (134). Mediastinal radyoterapinin kardiyotoksitate gelişimine etkisinde major faktörler radyoterapinin dozu, uygulandığı anatomik bölge ve bunlara bağlı olarak kalbi etkileyen dozdur. Radyoterapide total dozun alanlara bölünerek verilmesi, fraksiyonel dozların azaltılması ve apikal ya da subkarinal blok gibi kalbi korumaya yönelik modern tekniklerin kullanılması ile kardiyak yan etkiler azaltılmaya çalışıldıysa da, 30 Gy total dozun üzerindeki radyoterapi uygulamalarında kardiyak risk artmaktadır (52,135). Constine ve ark.'nın (136), 2004 yılında yaptıkları çalışmada, ortalama 35,1 Gy mediastinal radyoterapi almış 50 Hodgkin lenfomalı hastada MUGA ile %4 anormal sol ventrikül fonksiyonu, %16 anormal PFR değeri gösterilmiş. Praga ve ark. (108) tarafından 1979 yılında yapılan 1273 hastayı kapsayan ve çok merkezli yürütülen bir çalışmada, mediastinal radyoterapi alan 12 hastada endomiyokardiyal biyopsi ile radyasyonun kardiyotoksitate için anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 9 hastada (%16,1) radyoterapinin mediastene uygulandığı belirlendi. Mediastinal radyoterapi alan hastaların ortalama ve sınır radyoterapi dozları sırasıyla $22,0 \pm 7,0$ (15-36) Gy saptandı. Mediastinal radyoterapi alan hastaların sol ventrikül fonksiyonları EKO, MUGA, EKG, MR ile değerlendirildi. Ekokardiyografi ile değerlendirilen miyokard perfüzyon indeksinin mediastinal radyoterapi alan grupta anlamlı düşük olduğu görüldü. Elde edilen sonuç literatürde yer alan radyoterapi ve kardiyotoksitate ilişkisini desteklemektedir.

Sonuç olarak; antrasiklin uygulanan kanserli çocuklarda subklinik kardiyotoksitenin saptanmasında EKO'nun yanı sıra MUGA ve MRG'nin klinik öneminin yüksek olduğu

belirlenmiştir. Bununla birlikte MRG'nin yorum ve teknik zorlukları ve pediatrik hasta grubu için referans değerlerinin bulunmayışı gibi zorlukları nedeniyle çocukluk yaş grubunda gelecekte yapılacak çalışmalarla bu tetkik standardizasyonu sağlanmalıdır.

Çalışma grubundaki hastaların farklı teknik yöntemlerle saptanan kardiyak disfonksiyon bulgularının, uzun vadede klinik önemi olup olmadığının değerlendirilmesi ancak hastaların uzun süreli takipleri ile mümkün olacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı antrasiklin grubu kemoterapi alan lösemi dışı kanserli çocuklarda, kronik kardiyotoksisitenin öykü, fizik muayene, EKG, Holter monitorizasyonu, EKO, kardiyak MRG, MUGA ve BNP ile değerlendirilmesidir. Çalışma grubuna ait veriler;

1. Kanserli 56 çocuktan sadece 2'sinde çarpıntı şikayeti mevcut olup, fizik incelemede 1 hastada taşikardi, 2 hastada aritmi saptandı. Diğer hastalar asemptomatikti ve normal fizik muayene bulgularına sahipti.
2. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalarda yüksek doz antrasiklin tedavisi alan hasta grubunun EKG ve Holter monitorizasyonunda ortalama kalp hızları belirgin olarak yüksek (sırasıyla $p=0,045$; $0,009$) ve EKG'de saptanan QTc mesafesi anlamlı olarak uzun saptandı ($p=0,021$). Elektrokardiyogramda 1 hastada sinüs taşikardisi saptandı. Çalışma grubundaki hastaların 25'inde Holter monitorizasyonunda patoloji saptanmış olup, 1 hastada modifiye Lown-Wolff sınıflamasına göre grade 2 VEA saptanması dışında diğer hastalarda saptanan Holter patolojileri klinik öneme sahip değildi.
3. Çalışma grubunda 8 hastada EKO'da sistolik disfonksiyon saptandı. Yüksek doz kümülatif antrasiklin alan hasta grubunda interventriküler septum kalınlığı anlamlı yüksek ($p=0,042$) ve diyastolik bir parametre olan deselerasyon zamanı anlamlı düşük saptandı ($p=0,016$).
4. Çalışma grubunun MUGA ile değerlendirilmesinde 6 hastada sistolik, 4 hastada diyastolik disfonksiyon saptandı. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalarda MUGA'da yüksek doz antrasiklin alan grupta kalp hızı anlamlı olarak yüksek ($p=0,039$), EF değeri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,02$).
5. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalarda MRG'de yüksek doz kümülatif antrasiklin alan hasta grubunda EF değeri anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,019$). Sol ventrikül duvar hareketlerinin MRG ile incelenmesinde 6 segmentte akinezi, 1 segmentte dizkinezi ve 1 segmentte anevrizma ve 111 segmentte hipokinezi olmak üzere toplam 119 segmentte patoloji görüldü. Bu patolojilerden sadece 8'i klinik öneme sahipti.
6. Çalışma grubunda EKO, MUGA ve MRG tetkiklerinin tümünde sistolik disfonksiyon saptanan sadece bir hasta mevcuttu. Diğer 1 hastada ise EKO ve MUGA kardiyak disfonksiyonu birlikte göstermişti.

7. Çalışma grubunun tümünde ve kümülatif antrasiklin dozlarına göre yapılan sınıflamada grup 2 ve grup 3'te yer alan hastalarda her üç tetkikin kendi aralarında yapılan ikişerli analizleri sonucunda EKO'da EF değeri normal sınırlardayken, MRG ve MUGA incelemelerinde EKO'ya oranla düşüktü. ($p=0,02$). Düşük doz antrasiklin alan hasta grubunda üç tetkik arasında fark saptanmadı.
8. Sistolik disfonksiyon oranı EKO'da, diastolik disfonksiyon oranı ise MUGA'da daha fazlaydı.
9. Ekokardiyografide mediastinal radyoterapi alan hasta grubunda sistolik bir parametre olan miyokard perfüzyon indeksi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,008$).
10. Kümülatif yüksek doz antrasiklin alan hastalarda BNP değerindeki artış anlamlı bulunmadı.

7. ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde artan sağ kalım oranlarında 1960'lerden sonra tedaviye giren antrasiklin grubu kemoteropatik ajanların yeri çok önemlidir. Uzamış sağ kalım süresi, yaşam beklentisi olan hastalarda ilaç kullanımına bağlı yan etkiler üzerinde araştırmalar yapılmasını gerekli kılmıştır. En önemli yan etkilerden biri de kanserli çocuklarda mortalite ve morbidite sebebi olan antrasiklin kardiyotoksitesidir. Çalışmamızda subklinik kronik kardiyotoksitesinin erken dönemde tanınmasını kolaylaştıracak izlem algoritmaları için yöntem önerisi belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2009-Nisan 2010 tarihlerinde yürütülmüş, antrasiklin uygulanan lösemi dışı kanserli çocuklarda yapılan prospektif nitelikte bir çalışmadır. Elli altı çocuk hasta tedavi kesiminde en az 3 ay geçtikten sonra çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet, tedavi kesiminden sonra geçen süre, tedavi yapıldığı tarihte onkolojik hastalığın durumu, değerlendirmenin yapıldığı tarihte kardiyovasküler semptomların varlığı, tanı tarihinden itibaren toplam izlem süresi, kullanılan antrasiklin tipi, kümülatif antrasiklin dozu, saatlik antrasiklin infüzyon hızı ve mediastinal radyoterapi uygulanması yönünden değerlendirildi. Subklinik kardiyotoksite öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi, Holter monitorizasyonu, ekokardiyografi (EKO), radyonüklid ventrikülografi (MUGA), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin natriüretik peptid (BNP) ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi, SPSS-13.0 programında yapıldı.

BULGULAR

Çalışma periyodu kapsamında değerlendirilen ve yaş ortalaması $11,2 \pm 4,6$ (3,5-22,0) yıl olan 37 erkek 19 kız hastanın 2'sinde çarpıntı yakınması mevcuttu. Fizik muayenede taşikardisi olan 1 hasta ve aritmisi olan 2 hasta dışında tüm hastalar asemptomatikti. Kümülatif antrasiklin dozlarına göre değerlendirilen hastalarda yüksek doz antrasiklin tedavisi

alan hasta grubunun EKG ve Holter monitorizasyonunda ortalama kalp hızları belirgin olarak yüksek ve EKG’de saptanan QTc mesafesi anlamlı olarak uzundu. Elektrokardiyogramda 1 hastada sinüs taşikardisi mevcuttu. Holter monitorizasyonunda 1 hastada modifiye Lown-Wolff sınıflamasına göre grade 2 ventriküler ekstra atım saptandı. Çalışma grubunda 8 hastada EKO’da sistolik disfonksiyon saptandı. Yüksek doz kümülatif antrasiklin alan hasta grubunda interventriküler septum kalınlığı anlamlı yüksek ve diyastolik bir parametre olan deselerasyon zamanı anlamlı düşüktü. Radyonüklid ventrikülografide 6 hastada sistolik, 4 hastada diyastolik disfonksiyon saptandı ve yüksek doz antrasiklin alan grupta kalp hızı anlamlı olarak yüksek, ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri anlamlı olarak düşüktü. Manyetik rezonans görüntüleme yüksek doz kümülatif antrasiklin alan hasta grubunda EF değeri anlamlı olarak düşüktü. Sol ventrikül duvar hareketlerinin MRG ile incelenmesinde 6 segmentte akinezi, 1 segmentte dizkinezi ve 1 segmentte anevrizma ve 111 segmentte hipokinezi saptandı. Ekokardiyografi, MUGA ve MRG tetkiklerinin tümünde sistolik disfonksiyon saptanan sadece bir hasta mevcuttu. Diğer 1 hastada ise EKO ve MUGA kardiyak disfonksiyonu birlikte göstermişti. Yüksek doz antrasiklin alan hastalarda EKO’da EF değeri normal sınırlardayken, MRG ve MUGA incelemelerinde EKO’ya oranla düşüktü. Ekokardiyografide mediastinal radyoterapi alan hasta grubunda sistolik bir parametre olan miyokard perfüzyon indeksi anlamlı olarak düşük bulundu. Kümülatif yüksek doz antrasiklin alan hastalarda BNP değerindeki artış anlamlı bulunmadı.

SONUÇ

Antrasiklin uygulanan kanserli çocuklarda subklinik kardiyotoksitenin saptanmasında EKO’nun yanı sıra MUGA ve MRG’nin klinik öneminin yüksek olduğu saptandı. Çalışma grubundaki hastaların farklı teknik yöntemlerle saptanan kardiyak disfonksiyon bulgularının, uzun vadede hasta açısından klinik önemi olup olmadığının değerlendirilmesi ancak hastaların uzun süreli takipleri ile mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kanser, antrasiklin, kardiyotoksiste, ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografı, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve beyin natriüretik peptid

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and aim

The survival rate in childhood cancer after 1960's is increased depending on anthracyclines. Increased survival rate required researchs on side effects of anthracyclines. The most important mortality and morbidity reason in children with cancer is anthracycline-induced cardiotoxicity. The aim of this study is to prepare an algorithm for the diagnose of early subclinic cardiotoxicity of the anthracycline.

Method

This prospective study was conducted in Kocaeli University School of Medicine, Department of Pediatric Oncology between January 2009-April 2010 in children with cancer (leukemia excluded) who were treated by anthracyclines. The patients were evaluated according to age, sex, time after cessation of therapy, presence of cardiovascular symptoms, follow up time, type of anthracycline, total cumulative dose of the anthracycline and mediastinal radiotherapy. Subclinic cardiotoxicity were detected with history, physical examination, electrocardiography (EKG), Holter monitorization, echocardiography (EKO), radionuclide ventriculography (MUGA), cardiac magnetic resonance imaging (MRI) and brain natriuretic peptid (BNP). The results were analyzed by using SPSS-13.0 for Windows.

Results

The study population included 37 boys and 19 girls with a mean age of $11,2 \pm 4,6$ (3,5-22,0) years. Two patients presented with palpitation. All of the patients were asymptomatic except one had tachycardia and two had arrhythmia in physical examination. Evaluation according to cumulative anthracycline dose revealed that; in patients with high dosage, mean cardiac rates on EKG and Holter monitorization were high and QTc interval on EKG significantly long. One patient showed sinus tachycardia on EKG. One patient showed grade 2 ventricular extra beat according to modified Lown-Wolff classification on Holter monitorization. In cumulative high dose anthracycline group, interventricular septum diameter was significantly thick and deseleration time was low. There were 6 patients with systolic and 4 patients with diastolic dysfunction in MUGA. On the other hand, in patients with cumulative high dose anthracycline group, the beat rate was high and ejection fraction (EF) was low. In cumulative high dose anthracycline group, EF was low in MRG. In MRI which

evaluated with left ventricle wall motion, 6 segments were showed akinetic, and one segment was showed dysknetic. One segment was showed aneurismatic and 111 segments were hypokinetic. In cumulative high dose anthracycline group, ECHO revealed normal EF value whereas MRI and MUGA revealed decreased EF. Echocardiography, MUGA and MRI all together showed systolic dysfunction only in one patient. We detected cardiac dysfunction with ECHO and MUGA in another patient. In ECHO, myocard perfusion index was low in patients who received mediastinal radiotherapy.

In conclusion; in children with cancer, subclinical cardiotoxicity caused by anthracycline colud be shown not only by ECHO, but also MUGA and MRI, and they show a high clinical importance. It is not obvious that cardiac dysfunctional findings which were detected with different technical methods in our study group is clinically important or not. To understand that, long term follow-up of the patients is necessary.

Key words: children, cancer, anthracycline, cardiotoxicity, echocardiography, radionuclide ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging and brain natriuretic peptid

9. KAYNAKLAR

1. Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. *Arch Dis Child* 1994;71:457-462.
2. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525-533.
3. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:261-281.
4. Çorapcıoğlu F, Sarper N, Berk F, Şahin T, Zengin E, Demir T. Evaluation of anthracycline-induced early left ventricular dysfunction in children with cancer: a comparative study with echocardiography and multigated radionuclide angiography. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:71-80.
5. Santin JC, Deheinzelin D, Junior SP, Lopes LF, de Camargo B. Late echocardiography assessment of systolic and diastolic function of the left ventricle in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:761-765.
6. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radic Biol and Med* 1989;6:63-101.
7. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
8. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19: 670-686.
9. O'brien P. J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chem Biol Interac* 1991;80:1-41.
10. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997;11:931-936.
11. Demir F, Narin F, Akgün H, ve ark. Adriamisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksisite üzerine melatoninin etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:260-268.
12. Jung K, Reszka R. Mitochondria as subcellular targets of clinically useful anthracyclines. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;49:87-105.

13. Blum RH, Carter, SK. Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974;80:249-259.
14. Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990. A review (Part II). *Drugs* 1990;39:652-673.
15. Le Bot MA, Bégué JM, Kernaleguen D, et al. Different cytotoxicity and metabolism of doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, esorubicin and idarubicin in cultured human and rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1988;37:3877-3887.
16. Ahmed HH, Mannaa F, Elmegeed GA, Doss SH. Cardioprotective activity of melatonin and its novel synthesized derivatives on doxorubicin– induced carditoxicity. *Bioorg Med Chem* 2005;13:1847-1857.
17. Ganey PE, Kauffman FC, Thurman RG. Oxygen-dependent hepatotoxicity due to doxorubicin: role of reducing equivalent supply in perfused rat liver. *Mol Pharmacol* 1988;134:695-701.
18. Chularojmontri L, Wattanapitayakul SK, Herunsalee A, Charuchongkolwongse S, Niumsakul S, Srichairat S. Antioxidative and cardioprotective effects of *Phyllanthus urinaria* L. on doxorubicin -induced cardiotoxicity. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1165-1171.
19. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): A critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmac Ther* 1990;47: 219-231.
20. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs* 2010;21:578-590
21. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, KellyJ, Stohs SJ. Adriamycin induced hepatic and myocardial lipid peroxidation and DNA damage, and enhanced excretion of urinary lipid metabolites in rats. *Toxicology* 1995;95:1-9.
22. Lown JW. Anthracycline and anthraquinone anticancer agents: current status and recent development. *Pharmacol Ther* 1993;60:185-214.
23. Doroshov JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Research* 1983;43:4543-4551.
24. Luo X, Reichetzer B, Trines J, Benson LN, Lehotay D. L-Carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. *Free Radic Biol Med* 1999;26:1158-1165.

25. Jang YM, Kendaiah S, Drew B et al. Doxorubicin treatment in vivo activities caspase-12 mediated cardiac apoptosis in both male and female rats. *FEBS Lett* 2004;577:483-490.
26. Llesuy SF, Arnaiz SL. Hepatotoxicity for mitoxantrone and doxorubicin. *Toxicology* 1990;63:187-198.
27. Mimnaugh EG, Trush MA, Gram TE. A possible role of membrane lipid peroxidation in anthracycline nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4327-4335.
28. Takahashi M, Aramaki Y, Inaba A, Tsuichiya S. Inhibition of alkaline phosphatase activity and D-glucose uptake in rat renal brush-border membrane vesicles by aminoglycosides. *Biochim Biophys Acta* 1987;903:31-36.
29. Pastoriza-Munoz E, Bowman RL, Kaloyanides GJ. Renal tubular transport of gentamicin in rat. *Kidney Int* 1979;16:400-410.
30. Van Vleet JF, Greenwood JF, Ferrans VJ. Pathological features of adriamycin toxicosis in young pigs non-skeletal lesions. *Am J Vet Res* 1979;40:15-27.
31. Durak I, Ozturk HS, Kavutcu M, et al. Protective role of antioxidant vitamins on adriamycin-induced free radical production and cardiotoxicity in guinea pigs. *Cancer Res Ther Cont* 1998;5:133-141.
32. Marchand DJ, Renton KW. Depression of cytochrome P-450-dependent drug biotransformation by adriamycin. *Toxicol Appl Phamacol* 1981;58:83-88.
33. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivative. *J Nucl Cardiol* 2000;7:53-62.
34. Bolaman Z, Cicek C, Kadikoylu G et al. The protective effects of amifostine on adriamycin-induced acute cardiotoxicity in rats. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:249-53
35. Wallace KB. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacol Toxicol* 2003;93:105-115.
36. van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LC. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer* 2006;42:3199-3205.
37. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome c release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. *Cancer Research* 2002;62:4592-4598.

38. Al-Majed AA, Gado AM, Al-Shabanah OA, Mansour MA. Alpha-lipoic acid ameliorates myocardial toxicity induced by doxorubicin. *Pharmacol Res* 2002;46:499-503.
39. Ascensão A, Magalhães J, Soares J et al. Endurance training attenuates doxorubicin induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol* 2005;100:451-460.
40. Guzy J, Kusnir J, Marekova M et al. Effect of Quercetin on Daunorubicin induced heart mitochondria changes in rats. *Physiol Res* 2003;52:773-780.
41. Minptti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
42. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:945-951.
43. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem* 1990;35:247-257.
44. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol* 2006;329:657-668.
45. Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol* 2000;12:146-152.
46. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
47. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992;19(5):529-542.
48. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th edition. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2006; pp: 290-365.
49. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-815.
50. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-717.
51. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544-1552.

52. Plowman PN. Radiotherapy considerations in patients with Hodgkin's disease who receive mediastinal radiotherapy and anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Oncol (R CollRadiol)* 1998;10:384-391.
53. 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;25:237-247.
54. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-940.
55. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997;277:1712-1719.
56. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constone LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1906-1910.
57. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL. Doppler electrocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
58. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, the task force for the diagnosis and treatment of CHF of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140.
59. Kahraman G, Ural D. Kalp yetmezliği ve Çok sendromu. In: Komsuoğlu B, (ed). *Klinik Kardioloji* (1.baskı). Kocaeli: Nobel Tıp Kitapevi 2004:377-420.
60. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. In: Narin A, (ed). *Sol ventrikül sistolik fonksiyonlar* (1. baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2007;203-216.
61. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Krozon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-1549.
62. Nishimura K, Yamazato A, Aoshima M et al. [Problems in patients with use of a ventricular assist device] [Article in Japanese]. *J Cardiol* 1990;20:473-482.
63. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:644-655.

64. Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C, Middleton KJ, Khoury DS. Left ventricular filling at elevated diastolic pressure: relationship between transmitral doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J* 1990;119:620-626.
65. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
66. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:278-285.
67. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988 12:426-440.
68. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-458.
69. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM et al. Color doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-654.
70. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-1152.
71. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using Pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609-614.
72. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:85-96.
73. 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;81:49-57.
74. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-480.
75. Wagner RH, Sobotka PA. Functional cardiac imaging. In:Henkin RE, (ed). *Nuclear Medicine Volume I*. St. Louis, Missouri. Mosby, 1996:672-695.

76. Sechtem U, Baer FM, Voth E, Theissen P, Schneider CA. Stress functional MRI: detection of ischemic heart disease and myocardial viability. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:667-675,
77. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics* 2002;22; 651-671.
78. Vasan RS, Benjamin Ej, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-1574.
79. Goetz KL, Wang BC, Geer PG, Leadley RJ Jr, Reinhardt HW.. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release atrial peptides. *Am J Physiol* 1986;250:946-950.
80. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740-746.
81. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
82. Ruskoaho H, Atrial natriuretic peptide synthesis, release and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602.
83. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412.
84. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, Fisher S, Holmes S, Espiner EA. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832-838.
85. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clin Nephrol* 1995;43:237-242.
86. Togashi K, Fujita S, Kurosawa T, Hasegawa N, Kikawadw R, Kawakami M. Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:550-551.

87. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, Lai YH, Lin YT, Tsai JH. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476-1482.
88. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.
89. Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693-4700.
90. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinase dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999;33:283-289.
91. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anti coagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.
92. Hunt P, Richards M, Nicholis T. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287-296.
93. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760-767.
94. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3871-3876.
95. Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG, Sybertz E, Frampton CM. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:255-260.
96. İltümür K, Karabulut A, Toprak N. İzole Diyastolik Disfonksiyonda NT-proBNP *Dicle Tıp Dergisi* 2005;;32:165-171.
97. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-142.
98. Tafreshi RI, Human N, Otukesh H, Nikavar A. Evaluation of combined left ventricular function using the myocardial performance index in children with chronic kidney disease. *Echocardiography* 2011;28:97-103

99. Garcia EV. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part J Nucl Cardiol 1996;3:3-4.
100. Salerno M. Multi-modality imaging of diastolic function. J Nucl Cardiol 2010;17:316-327.
101. Muntinga HJ, van den Berg F, Knol HR, Niemeyer MG, Blanksma PK, Louwes H, et al. Normal values and reproducibility of left ventricular filling parameters by radionuclide angiography. Int J Card Imaging 1997;13:165-171.
102. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Drug Saf 2000;22:263-302.
103. Billingham ME, Masek MA. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents and adults. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio G (eds) Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. Wiley-Liss, New York, 1993;17-24.
104. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979;91:710-717.
105. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med 1995;332:1738-1743.
106. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. Semin Oncol 1998;25:43-47.
107. Iarussi D, Indolfi P, Galderisi M, Bossone E. Cardiac toxicity after anthracycline chemotherapy in childhood. Herz 2000;25:676-88.
108. Praga C, Beretta G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. Cancer Treat Rep 1979;63:827-834.
109. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. Pediatrics 1992;89:942-949.
110. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. Arch Dis Child 1996;75:416-422.
111. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. Am Heart J 2001;141:1007-1013.

112. Mahler F, Ross J Jr, O'Rourke RA, Covell JW. Effects of changes in preload, afterload and inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1975;35:626-634.
113. Oğuzhan A, Abacı A, Çetin S. Doku Doppler ekokardiyografi. *Türk J Echocardiography* 2000;2:35-41.
114. Kantar M, Levent E, Çetingül N, et al. Plasma natriuretic peptides levels and echocardiographic findings in late subclinical anthracycline toxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:723-733.
115. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001;87:1120-1122.
116. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography*. (6th ed.) Lippincott Williams-Wilkins 2005;138-169, 437-486.
117. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003;162:690-696.
118. Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H, Nielsen G. Long-term cardiac follow-up of children treated with anthracycline doses of 300 mg/m² or less for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:444-448.
119. Garcia Mj, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-875.
120. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:409-420.
121. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicine cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92-98.
122. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzales R, Chakko S, Serafini A. Review of test for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53:461-470.
123. Steinberg JS, Wasserman AG. Radionuclide ventriculography for evaluation and prevention of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Ther* 1985;7:660-667.
124. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-1118.

125. Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK. High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative doses: role of radionuclide cardiac angiography. *J Pediatr Surg* 2000;35:1786–1789.
126. Higgins CB. Which standard has the gold? *J Amer Coll Cardiol* 1992;19:1608–1609
127. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer] [Article in German]. *Rofo* 2004;176:1245-1250.
128. Kuitinen T, Husso-Saastamoinen M, Sipola P et al. Very acute cardiac toxicity during BEAC chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1077-1082.
129. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:327-333.
130. Snowden JA, Hill GR, Hunt P et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:309-313.
131. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007;43:1959-1566.
132. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251:228-234.
133. Kısmet E, Demirkaya E, yurttutan N et al. Doksorubisin tedavisi uygulanan solid tümörlü çocuklarda serum BNP düzeyi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46:38-42.
134. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493-3501.
135. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139–3148.
136. Constine LS, Schwartz RG, Savage DE, King V, Muhs A. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:897-906.

