

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN
KARDİYOTOKSİSİTESİNİN ERKEN TANIMLANMASINDA
NT PRO-BNP VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFİNİN ÖNEMİ**

Dr. Tayfun UÇAR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Semra ATALAY

ANKARA

2009

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN
KARDİYOTOKSİSİTESİNİN ERKEN TANIMLANMASINDA
NT PRO-BNP VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFİNİN ÖNEMİ**

Dr. Tayfun UÇAR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Semra ATALAY

Bu tez Ankara Üniversitesi bilimsel araştırma proje ofisi tarafından
20060809026HPD proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Yandal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Kanserli Çocuklarda Antitrasiklin Kardiyotoksitesinin Erken Tanımlanmasında NT-proBNP ve Doku Doppler Ekonun Önemi “ başlıklı
Uzm. Dr. Tayfun Uçar’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03 / 08 / 2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kardiyoloji Bilim Dalı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Semra Atalay



Prof. Dr. Gülsan Yavuz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Üye



Prof. Dr. Ercan Tutar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kardiyoloji Bilim Dalı

Üye

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasını planlarken elimizden geldiğince bilime katkı yapmayı amaçladık. Yapılmış çalışmaları tekrarlamamaya özen gösterdik. Deneysel bir çalışmadan çok, pratikte uygulanabilir ve hastalar için faydalı olabilecek bir konu üzerinde yoğunlaşmaya çalıştık. Yeni gelişmelerle birlikte antrasikline bağlı kardiyotoksisiteyi henüz subklinik dönemde tesbit edebilir miyiz? sorusuna cevap aradık. Elimizdeki teknik imkanlar ve ulaşabileceğimiz hasta popülasyonunu da göz önüne alarak bu çalışmayı yaptık.

Çalışma konusunun belirlenmesi, planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması Sayın Prof. Dr. Semra Atalay gözetiminde yapıldı. Çalışmanın her aşamasını birlikte yürüttüğümüz, yönlendirmelerine hep ihtiyaç duyduğum çok değerli ve sevgili hocama, kıymetli katkılarından ve emeğini hiç esirgememenden dolayı teşekkür ederim. Çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde hep yanımda olan ve fikirlerine sık sık baş vurduğum hocam ve ağabeyim Prof. Dr. Ercan Tutar'a da teşekkür ederim.

Bu çalışma Çocuk Hematolojisi ve Çocuk Onkolojisi Bilim Dallarının katkılarıyla yapıldı. Olguların toparlanmasında ve verilerine ulaşılmasında eşsiz yardımları oldu. Bu bilim dallarının değerli hocalarına ve uzmanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim. Hem bu bölümlerde hem de kendi bölümümüzde çalışan araştırma görevlilerine de yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmanın bir kısmı İbni Sina Hastanesi Merkez laboratuvarında yapıldı. Hastaların NT proBNP düzeyi Dr. Esra Elmalı tarafından bu ünite de çalışıldı. Bu imkanı sağlayan İbni Sina Hastanesi Merkez laboratuvarı sorumlusuna ve Dr. Esra Elmalı'ya teşekkür ederim.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi bilimsel araştırma proje ofisi tarafından desteklendi. Bu birimin tüm çalışanlarına da katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmanın hastalarımız için az da olsa katkı sağlaması dileğiyle...

Dr. Tayfun Uçar

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PATOGENEZ	7
2.2. İZLEM ve İZLEMDE KULLANILAN YÖNTEMLER	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. HASTALAR	13
3.2. EKOKARDİYOĞRAFİ	15
3.3. NT proBNP	18
3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	18
4. BULGULAR	19
4.1. GRUP 1	19
4.1.1. EKOKARDİYOĞRAFİ	19
4.1.2. NT proBNP	24
4.2. GRUP 2	26
4.2.1. EKOKARDİYOĞRAFİ	26
4.2.2. NT proBNP	31

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- A:** En yüksek Atrial akım hızı
- Aw:** Geç diyastolik miyokardiyal hız
- DT:** Deselarasyon zamanı,
- E:** Erken en yüksek diastolik akım hızı
- ET:** Ejeksiyon zamanı
- Ew:** Erken diyastolik miyokardiyal hız
- FS:** Fraksiyonel kısalma,
- IVCT:** İsovolumik kontraksiyon zamanı
- IVRT:** İsovolumik relaksasyon zamanı
- IVS:** İnterventriküler septum
- LVIDd:** Sol ventrikül internal diastol sonu çapı
- M- DT:** Mitral deselarasyon zamanı
- M- IVRT:** Mitral isovolemik relaksasyon zamanı
- MLA:** Mitral lateral anuler bölge
- MPI:** Miyokardiyal performans indeksi
- NT proBNP :** N terminal pro Brain Natriüretik Peptit
- Sw:** Sistolik myokardiyal hız
- TR –DT:** Triküspit deselarasyon zamanı
- TR- IVRT:** Triküspit isovolumik relaksasyon zamanı
- TLA:** Triküspit lateral anuler bölge

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Doku Doppler ekokardiyografi A: apikal dört boşluk pozisyonunda doku Doppler ölçüm noktaları gösterilmiştir. B: Her bir ölçüm noktasından elde edilen görüntü ve ölçüm parametrelerinin şematizasyonu görülmektedir.

Şekil 2: Grup 1 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Şekil 3: Grup 1 ile kontrol grubunun NT proBNP düzeyleri

Şekil 4: Grup 2 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Şekil 5: Grup 2 ile Kontrol grubunun NT proBNP düzeyleri

Şekil 6: Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun MPI lerinin toplu görünümü

Şekil 7: Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun NT proBNP düzeylerinin toplu görünümü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Grupların klinik parametreleri ve aldıkları antrasiklin dozları

Tablo 2: Grup 1 ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik bulguları

Tablo 3: Grup 1 ile kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografik bulguları

Tablo 4: Grup 1 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Tablo 5: Grup 1 de antrasiklin dozu ile miyokardiyal performans indeksleri arasındaki korelasyon

Tablo 6: Grup 1 de NT –proBNP düzeyi ile miyokardiyal performans indeksleri arasındaki korelasyon

Tablo 7: Grup 2 ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik bulguları

Tablo 8: Grup 2 ile kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografik bulguları

Tablo 9: Grup 2 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Tablo 10: Grup 2 de antrasiklin dozu ile miyokardiyal performans indeksleri arasındaki korelasyon

Tablo 11: Grup 2 de miyokardiyal performans indeksi ile kemoterapi sonrası izlem süresi arasındaki korelasyon

GİRİŞ

Antrasiklin grubu ilaçlar hematolojik ve solid kanserlerin tedavisinde uzun süredir başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak kullanılan antrasiklin grubu ilaçların ciddi kardiyotoksik etkileri görülmüştür (1,2). Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite kullanılan total doz (kümülatif doz) arttıkça daha belirginleşmektedir. Bu yan etkiler erken dönemde basit ritm bozuklukları ile karşımıza çıkabilirken geç dönemde kalp yetmezliğine ve dilate kardiyomiyopatiye yol açabilmektedir (3-8). Kardiyotoksisitenin erken belirlenip ilacın kesilmesi tedavideki en önemli basamaktır.

Antrasiklin tedavisine bağlı gelişen kardiyotoksisite erken (akut ve subakut) ve geç dönemde görülebilmektedir. Erken dönem, ilaçları alırken veya ilaç alımını izleyen ilk yıl içinde oluşan toksisitedir. Bu toksisite genellikle miyokardiyal iyileşme ile seyreder (1,2,9,10). Tedavinin bitiminden 1 yıl sonra meydana gelen toksisite geç toksisitedir ve miyokardiyal hücre kaybı, miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal büyümedeki yetersizlikle karakterizedir. Birçok çalışma antrasiklin tedavisinden sonra kardiyak fonksiyonların olumsuz etkilendiğini, sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermiştir. Bu bozulma konjestif kalp yetmezliği gibi belirti verebilirken, asemptomatik de kalabilir (11-14).

Kardiyak toksisitenin belirlenmesinde en yaygın yöntem ekokardiyografik değerlendirmedir. İnvaziv olmayan ve kolay uygulanabilir bir teknik olan ekokardiyografi ile antrasiklin tedavisine bağlı sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları saptanabilir. Ancak kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken döneminde konvansiyonel ekokardiyografinin duyarlılığı düşüktür (15,16). Son

yıllarda her iki ventrikülün miyokardından sistolik ve diyastolik fonksiyonların ölçümüne olanak sağlayan doku Doppler yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemle miyokardın farklı bölgelerinin sistolik ve diyastolik hareketleri değerlendirilebilmektedir. Ayrıca bu yöntemle duyarlılığı oldukça yüksek olduğu gösterilmiş olan miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilmektedir. Son dönemlerde geliştirilen bu yöntemlerle daha erken kardiyak yan etkilerin saptanabileceği görülmüştür (17,18).

Son yıllarda sol ventriküler disfonksiyon ve kalp yetmezliklerinde natriüretik peptitlerin plazma düzeylerinin yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (19). Benzer şekilde antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisitelerde de natriüretik peptit düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir. Az sayıdaki çalışmalarda antrasikline bağlı kardiyotoksitenin subklinik evresinde bu peptitlerin yükseldiği bildirilmektedir (20-22). Bir natriüretik peptit olan N-Terminal pro-Brain Natriüretik Peptit (NT proBNP), asıl olarak kardiyak miyositlerden salınır. Kardiyak fonksiyon bozukluklarında bu peptitlerin artışının prognostik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır (19,23).

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Çocuk Onkolojisi Bilim dallarında kanser tedavisi alan 60 çocuğun erken ve geç kardiyotoksitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerle kardiyak fonksiyonları normal olan çocuklarda Doku Doppler ölçüm yöntemleri ile elde edilen veriler ve NT proBNP düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırılarak, subklinik kardiyotoksiste saptanmaya çalışılmıştır. Subklinik kardiyotoksitenin saptanması antrasiklin grubu ilaçların erken kesilmesini ve destek tedavinin erken başlanmasını sağlayacaktır.

GENEL BİLGİLER

Çocuklarda ve erişkinlerdeki hematolojik malignitelerin ve solit tümörlerin tedavisinde oldukça etkili olan antrasiklin antibiyotikleri 30 yılı aşkın süredir çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkileri yaklaşık 25 yıldır bilinmektedir (1,2). Kardiyotoksisite erken dönemde görülebileceği gibi tedavi bitiminden yaklaşık 20 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir (3). Bu etkinin verilen antrasiklinin total dozu ile kuvvetli korelasyonu vardır (4-8). Pediatrik kardiyomyopati kayıtlarına göre kardiyomyopati çocukların yaklaşık %15 ini çocukluk veya adölesan dönemde malignite nedeniyle tedavi almış hastalar oluşturmaktadır (6). Bu grupta mortalite oranı önemli düzeyde olup uzun süreli yaşam ancak kalp nakli ile sağlanabilmektedir. Kardiyotoksisiteden korunma en önemli hedef olup bu amaçla yeni antrasiklin analogları, kardiyoprotektif ajanlar ve farklı doz modifikasyonları denenmektedir (24).

Antrasiklinler solit tümörler, lösemiler ve lenfomalar gibi birçok malignitenin tedavisinde kullanılan oldukça etkili ve geniş spektrumlu antineoplastik ajanlardır (8,25). En sık kullanılan antrasiklin, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*' dan elde edilen glikozit antibiyotik olan adriyamisin (doksorubisin) dir (26). Klinik uygulamalarda adriyamisinden başka daunorubisin, epirubisin, idarubisin ve mitoksantron gibi farklı antrasiklin deriveleri de kullanılmaktadır.

Antikanser ilaçlara bağlı kardiyak yan etkiler, QT interval süresinde uzamadan koroner vazomotor değişiklikleri takiben miyokardiyal iskemi, miyokardit, perikardit, ciddi kontraktıl disfonksiyon ve fatal seyirli kalp yetmezliğine kadar değişebilmektedir. Miyokardiyal hasar uzun süre

asemptomatiktir (2-6,8,24). Ancak konvansiyonel ekokardiyografi ile bazı hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma saptanabilir. Antrasikline bağı kardiyotoksisitenin erken belirlenmesinde özgül tek yöntem endomyokardiyal biyopsidir (27). İrreversible kardiyotoksisitenin gelişmesinde yardımcı olabilecek belirlenmiş bazı risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri sıralanacak olursa (28-33):

1. Yüksek kümülatif antrasiklin dozu ve yüksek doz antrasiklin infüzyonu : 400-450 mg/m² adriamisin alan vakaların %5'inde kalp yetmezliği gelişmektedir.
2. Yaş: Çocukluk yaş grubu ve 65 yaş üstü yüksek risk grubu.
3. Mediastinal bölgeye radyoterapi uygulanmış olması.
4. Eş zamanlı başka kemoterapi ilaçları almak (trastuzumab, siklofosamid)
5. Primer kardiyak hastalığın olması.
6. Hipertansiyon

Kardiyotoksisite antrasiklin alan vakaların yaklaşık %0.4-41 inde görülmektedir. Bildirilen verilere göre kümülatif antrasiklin dozu 550 mg/m² yi aştığında bu oran %7.5 olarak bildirilmiştir. Yüksek dozda diğer antineoplastik ajanlarla kombine kullanımda kardiyotoksisitenin daha da artabileceği belirtilmektedir (28,32,33).

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin klinik yansıması akut, subakut ve kronik dönem olmak üzere üç farklı evrede değerlendirilebilir. Akut antrasiklin kardiyotoksisitesi antrasiklin infüzyonu sırasında veya tedaviyi takiben saatler-günler

içinde görülür. Tipik olarak aritmi (sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik atımlar), EKG değişiklikleri (ST- T değişiklikleri, voltaj süpresyonu, QT süresinde uzama), perikardit veya myokardite ait klinik bulgular görülür. Genellikle tedavinin bitimiyle veya birkaç gün içinde kendiliğinden düzelmesiyle karakterizedir. Nadiren fatal seyirli miyokardit-perikardit görülebilmektedir (1,2,34).

Subakut antrasiklin kardiyotoksisitesi: antrasiklin tedavisini takiben haftalar-aylar içinde gelişir. Bazen bu süreç 30 aya kadar uzayabilmektedir (9). En sık görülen ve en önemli antrasiklin toksisitesi olup % 60 a varan oranda mortalite bildirilmiştir (10). Sağ ve sol kalp yetmezliği ve buna bağlı semptomlar (taşikardi, solunum sıkıntısı, efor kapasitesinde azalma, ödem vs.) görülebilmektedir. Subakut antrasiklin kardiyotoksisitesine bağlı gelişen kalp yetmezliğinde, digoksin, diüretikler ve ACE inhibitörleri ile mortalite oranı yarı yarıya gerilemiştir (35). Ancak kardiyotoksisitenin erken evrede saptanıp antrasiklinin kesilmesi son derece önemlidir. Antrasiklinin kesilmesi ve digoksin, diüretikler ve ACE inhibitörleri kullanımı ile kardiyak fonksiyonlardaki düzelmenin uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili yeterli kanıtlar henüz bilinmemektedir (11).

Geç dönem yan etki: antrasiklin tedavisinin bitiminden 1 yıl sonra görülmeye başlanır. Tedavi bitiminden 20 yıl sonra bile kardiyotoksisite görülen olgular bildirilmiştir. Geç dönem yan etki, akut kardiyotoksisiteye göre daha sık olup çok daha ciddi sorunlara neden olmaktadır. Subakut dönemde kardiyotoksisite gelişip iyileşen olguların bazılarında geç dönemde kardiyomyopati gelişebilmektedir. Ayrıca akut-subakut dönemde kardiyotoksisite gelişmemiş olgularda da geç dönemde kardiyomyopati gelişebilmektedir. Çocukluk yaş grubunda geç dönem

antrasiklin kardiyotoksitesine bağlı gelişen konjestif kalp yetmezliği ve başta ventriküler ritm bozuklukları olmak üzere ciddi aritmilere bağlı ani ölümler bildirilmiştir (3, 11, 12, 13). Yapılan ekokardiyografik çalışmalarda antrasiklin almış ve henüz asemptomatik olan çocuklarda kardiyak fonksiyonlarda bozukluklar olduğu saptanmıştır. Kardiyak bozulmanın, alınan kümülatif antrasiklin dozu ve antrasiklin tedavisi sonrası geçen süre ile korele olduğu saptanan çalışmalar vardır (13,36). Bu hasta grubunda açıklanamayan ve antrasiklinle ilişkili olduğu varsayılan ani ölümler de bildirilmiştir (3). Akut-subakut toksisiteye benzer şekilde geç yan etki sıklığı da kümülatif antrasiklin dozu, ilacın veriliş hızı ve mediastinal radyoterapi ile artmaktadır. Ayrıca akut viral enfeksiyonlar, kardiyovasküler stresler, hamilelik ve bazı cerrahi girişimlerde kardiyotoksisite gelişiminde tetikleyici rol oynayabilmektedir (3, 37,38).

PATOGENEZ

Antrasikline bağlı kardiyak toksisitenin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamasına rağmen, tedavi sırasında ortaya çıkan serbest radikaller sorumlu tutulmaktadır. Kalp hücrelerinin yüksek metabolik aktiviteye sahip olması, oksidatif hasara karşı korunma mekanizmalarının yetersiz olması ve yüksek oranda kardiyolipin içermesi nedeniyle kalp kası serbest radikallerin neden olduğu hasara diğer organlardan daha duyarlıdır. Mitokondriyal membran fosfolipitleri hücre enerji siklusunda kritik öneme sahiptir. Ancak bu bölgeye antrasiklinlerin affinitesi oldukça yüksektir (39,40). Antrasiklinler ayrıca kardiyak mitokondriyal DNA' da mutasyona neden olmakta ve hücre enerji siklusunda aksamaya yol açarak kronik kardiyomyopatiye neden olabilmektedir. Ayrıca nükleik asit ve protein sentezinin inhibisyonu, gen ekspresyonlarının bozulması, kalsiyum homeostasisinde bozulma, enzim aktivitelerinde, nitrik oksit üretiminde ve apoptosis indüksiyonundaki bozulmalar antrasikline bağlı hücre hasarının diğer nedenleri arasında sayılabilirler (41-43).

Kronik antrasiklin toksisitesinin patolojisi miyositlerdeki miyofibrillerin kaybını, vasküler ve mitokondriyal dejenerasyon ve interstisyel fibrozisi içerir (44).

Zaman içinde antrasiklin kardiyotoksisite gelişiminde iki yol tanımlanmıştır (13,45-47). Birinci yolun daha çok erişkinlerde görülmesi muhtemeldir. Bu yolda sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozukluk daha çok sol ventrikül kontraktilesindeki (kalp kasındaki anormallik) yetersizlikle ilişkilidir. Bu durum kümülatif antrasiklin dozu ve kadın cinsiyeti ile ilişkilidir. İkinci yol daha çok çocukluk yaş dönemini ilgilendirir ve sol ventriküler art yükün artışı ile karakterizedir. Artmış sol ventrikül

duvar stresi, sol ventrikül duvar kalınlığının vücut yüzey alanına oranla azalmış olması ile ilişkilidir. Sol ventrikül duvar kalınlığındaki yetersizlik ile oluşan kardiyomyopati daha çok erken yaşta antrasiklin tedavisine başlanan ve izlem süresi uzun olan çocuklarda görülmektedir. Bu durum konjestif kalp yetersizliğine ve dilate kardiyomyopatiye neden olur. Kanserli çocukların kardiyovasküler durumunu araştıran bir çalışmada bu çocukların kardeşlerine göre daha yüksek kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein, C reaktif protein ve homosistein düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (48). Bu durum kanserli çocukların erken kardiyak hastalıklara ve ateroskleroza eğilimli olduğunu vurgulamaktadır.

İZLEM ve İZLEMDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Telekardiyografi ve elektrokardiyografi kolay uygulanabilir ve ucuz olmalarına karşın antrasiklin kardiyotoksitesini erken belirlenmesinde yararları oldukça sınırlıdır. Kardiyak etkilenmenin ileri dönemlerinde konjestif kalp yetersizliği gelişirse, telekardiyografi tanıda yararlıdır. Elektrokardiyografik bulgular antrasiklin toksitesine özgül olmayıp nonspesifiktir. Taşikardi, ST- T değişiklikleri, voltaj süpresyonu, QT süresinde uzama gibi EKG değişiklikleri geç dönemde ortaya çıkabileceği gibi zamanla değişiklikler de gösterebilir. Bu nedenle hastaların izleminde tek başına EKG yeterli bir yöntem değildir (49).

Kanserli çocukların tedavi sırasında ve sonrasında gelişmesi muhtemel kardiyotoksiteyi belirlemek için genellikle ekokardiyografi kullanılmaktadır. Ekokardiyografi kolay uygulanabilmesi, non invaziv ve ucuz olması nedeniyle oldukça uygun bir yöntemdir. Klasik olarak bu hastalarda iki boyutlu ve M-mode

ekokardiyografi ile sistolik fonksiyon, sol ventrikül duvar kalınlıkları ve sol ventrikül çapları ölçülmektedir. Ayrıca mitral kapaktaki akım hızları Doppler yöntemi ile belirlenerek diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi edinilir. Bu tetkikler genellikle istirahat halindeyken yapılır. Yapılan çalışmalarda sistolik fonksiyonları normal olan çocukların diyastolik fonksiyon bozuklukları gösterebildiği saptanmıştır (14). Yaşam süreleri yeni tedavi şemaları ile artan hastaların izlem süreleri de artmış ve daha çok kardiyak sorunlar görülmeye başlanmıştır. Konvansiyonel yöntemlerin subklinik kardiyotoksisiteyi belirlemede yetersiz olduğu şüphesi yeni arayışları başlatmıştır (15,16). Bu amaçla hastalara efor testleri yapılmış ve antrasiklin almış çocukların kardiyak rezervlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (50).

Ekokardiyografi ile miyokardiyal fonksiyonların belirlendiği diğer bir yöntem de myokardiyal performans indeksinin (MPI) hesaplanmasıdır. Sistolik ve diyastolik zaman aralıklarının birlikte kullanılması ile belirlenen MPI, global olarak ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. Sistol ve diyastolde miyokardiyal fiberler kalsiyum bağımlıdır isovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT) sırasında kalsiyum hücre içine alınırken, isovolumik relaksasyon zamanı (IVRT) sırasında dışarı atılmaktadır. MPI hesaplamasında kullanılan IVCT ve ejeksiyon zamanı (ET) sistolik disfonksiyondan etkilenirken, IVRT diyastolik disfonksiyondan etkilenmektedir. Dolayısıyla IVRT, IVCT ve ET kullanılarak hesaplanmış bir indeks hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi vermektedir. İlk olarak Tei ve arkadaşları tarafından 1995 yılında kullanılmıştır (51). Kalp yetersizliğini belirlemede oldukça duyarlı bir parametre olup, dilate kardiyomyopati, miyokart infarktüsü, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite ve kardiyak amiloidosis gibi hastalıkların prognozları hakkında önemli bir belirteç

olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52-55). Klasik olarak MPI lm konvansiyonel akım Doppler’le (Pulsed wave Doppler-PWD) yapılmaktadır. PWD lmleri ile belirlenen MPI, kalp hızı değişikliklerinden ve vücudun volüm yükünden etkilenmektedir. Ölüm yapılırken c farklı siklustan ölümler alınıp ortalamaları belirlenmelidir (56-57). Fizyolojik değişikliklerden etkilenmesi ve ölüm zorlukları nedeniyle yeni bir görüntüleme yöntemi olan doku Doppler (TDI) ile MPI lmleri yapılmıştır. Bazı hastalık gruplarında TDI ile llen MPI nin daha duyarlı olduğu, fizyolojik değişikliklerden etkilenmediği ve tek siklуста ölümlerin yapılabileceği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (58).

Kardiyotoksositeyi belirlemede kullanılan bir diğer yöntem de biyokimyasal belirteçlerin kullanılmasıdır. Biyokimyasal belirteçler arasında başlıcaları natriüretik peptitler ve kardiyak troponinlerdir.

Son yıllarda sol ventriküler disfonksiyon ve kalp yetersizliğinde natriüretik peptitlerin plazma düzeylerinin yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (19). Atriyal natriüretik peptid (ANP) hem atriyum hem de ventrikülden salgılanırken, B tip natriüretik peptidler (BNP) temel olarak ventrikülden salgılanır. Dolayısıyla BNP nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır. 108 aminoasitlik bir prohormon olarak salgılandıktan sonra 32 aminoasitlik BNP ve N terminal pro Brain Natriüretik Peptit (NT proBNP) ye parçalanır. Bu peptitler sıvı ve elektrolit dengesini santral ve periferik etkileriyle düzenler. Diüretik, natriüretik ve vasodilatör etkileri vardır. Aferent arteriyoller dilatasyon ve eferent arteriyoller vasokonstriksiyon ile glomerül filtrasyon hızını arttıırırlar. Anjiyotensin II aracılığı ile su ve tuz reabsorbsiyonunu ve vasopresinin etkisini bloke ederek natriürez ve direzi arttıırırlar. Arteriyel ve venöz vasodilatasyon yaparak n ve art yükü azaltır ve

kardiyak debiyi artırır. Santral ve periferik etkileriyle sempatik tonusu azaltır, vagal tonusu artırır ve renin aldosteron salınımını azaltır ve anjiyotensin II nin etkilerini bloke ederler (59). Asıl olarak kardiyak miyositlerden salgılanan B tip natriüretik peptitlerin, ventrikül diyastolik sonu basıncının ve ventriküler duvar stresinin artması ile sentez ve salınımı uyarılır. Kardiyak fonksiyon bozukluklarında bu peptidlerin artışının prognostik önemi olduğu vurgulanmaktadır (19,23). Benzer şekilde antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisitelerde de natriüretik peptit düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda antrasikline bağlı kardiyotoksitenin subklinik evresinde bu peptitlerin yükseldiği bildirilmektedir (20-22).

Antrasiklin kardiyotoksitesini belirlemede kullanılan bir diğer biyokimyasal belirteç kardiyak troponinlerdir. Miyokarda yüksek oranda bulunan troponinler (troponin -I ve troponin -T) miyokardiyal hasara neden olan durumlarda (miyokart enfarktüsü, miyokarditler vs.) dolaşıma salınırlar. Troponin düzeyinin antrasiklin kardiyotoksitesini belirlemede kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Antrasiklin alan çocuklarda yapılan bir çalışmada; troponin düzeyinin çok yükseldiği hastaların, 9 ay sonraki kontrollerinde sol ventrikül genişliği ve duvar kalınlığında artma olduğu görülmüştür (60).

Radyonüklid anjiyografik yöntemler de antrasiklin kardiyotoksitesini belirlemede kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin miyokardiyal hücre nekrozunu göstermede duyarlılığı oldukça yüksek olmasına karşın, nedeni ayırt etmekte yetersiz olup spesivitesi düşüktür (49). Ulaşılabilirliği zor ve pahalı bir yöntem olması da kullanım alanını kısıtlamaktadır.

Antrasiklinlere bağlı gelişen kardiyomyopatilerin değerlendirilmesinde sensitivitesi ve spesivitesi en yüksek olan yöntem endomyokardiyal biyopsi

örneklerinin incelenmesidir (61-63). Ancak bu yöntem oldukça invaziv ve riskli olup, değerlendirilmesi için de tecrübeli kişilere gereksinim olduğundan günümüzde fazla kullanılmamaktadır. Ancak çok gerekli vakalarda ayırıcı tanı için başvurulabilecek bir yöntem olabilir.

Çalışmamızdaki ana amaç kanserli çocuklarda antrasikline bağlı gelişen subakut ve geç dönem kardiyotoksisiteyi subklinik evrede saptayabilmektir. Bu amaçla antrasiklin alan çocuklarda kardiyotoksisiteyi belirlemede yeni bir belirteç olan NT-proBNP nin önemi incelenecektir. Ayrıca doku Doppler ölçüm yöntemleri ile kardiyak etkiler değerlendirilecek, sağ ve sol ventrikül MPI leri belirlenecek ve konvansiyonel ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırılacaktır. Konvansiyonel yöntemlerle saptanmış kardiyak fonksiyon bozukluğu olmayan bu çocuklarda ekokardiyografik parametreler ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki korelasyon incelenecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik Hematoloji BD'lerinde izlenen ve tedavi şemalarında antrasiklin olan 60 çocuk alınmıştır. Olguların 30'u tedavileri için gerekli olan kümülatif antrasiklin dozunun yaklaşık %50'sinden fazlasını almış çocuklardan seçilmiştir. Hastalar izlemlerinde diğer kanser ilaçlarına ek olarak doksorubisin ve/veya daunomisin almışlardı. Subakut dönem kardiyotoksisiteyi saptamak için belirlenen bu çocuklar Grup 1 olarak adlandırılmıştır. Grup 1 in yaşları 4 yıl ile 14 yıl arasında (ortalama \pm standart sapma) 9.0 ± 3.4 yıl olup, ortanca 8, erkek kız oranı 16/14 dır. Hastalar; 9 akut myeloid lösemi, 9 akut lenfoblastik lösemi, 4 nöroblastoma, 4 non Hodgkin lenfoma, 3 Hodgkin lenfoma ve 1 Ewing sarkomu tanısı almıştı. Aldıkları antrasiklin dozu 140 mg/m^2 ile 530 mg/m^2 arasında, ortalama $319.2 \pm 196 \text{ mg/m}^2$ dir. İzlem süreleri 2.5 - 11 ay arasında olup ortalama 4.2 ± 2.5 , ortanca 5 aydır. Grup 2 yi ise geç dönem yan etkileri belirlemek için tedavilerinin bitiminden en az bir yıl geçmiş 30 çocuktan oluşmuştur. Grup 2 in yaşları 5 - 20 yıl arasında, ortalama 14 ± 3.0 yıl olup, ortanca 14, erkek kız oranı 17/13 dır. Hastalar; 7 akut myeloid lösemi, 8 akut lenfoblastik lösemi, 1 nöroblastoma, 5 non Hodgkin lenfoma, 5 Hodgkin lenfoma, 3 rabdomyosarkom ve 1 osteosarkom tanısı almıştı. Aldıkları antrasiklin dozu 150 mg/m^2 ile 560 mg/m^2 arasında, ortalama $275.6 \pm 149.6 \text{ mg/m}^2$ dir. İzlem süreleri 14 - 108 ay arasında olup ortalama 69.8 ± 39.7 , ortanca 64 aydır. Kontrol grubu olarak da ekokardiyografi yapılan ve kalp hastalığı bulunamayan benzer yaşlardaki 30 çocuk

alınmıştır. Kontrol grubunun yaşları 5 - 15 yıl arasında, ortalama 11.9 ± 3.1 yıl, ortanca 8 yıl olup erkek kız oranı 17/13 dır. Olguların bazı klinik parametreleri ve almış oldukları antrasiklin dozları Tablo 1 de verilmektedir.

Tablo 1: Grupların klinik parametreleri ve aldıkları antrasiklin dozları

Parametre	Grup I n:30	Grup II n:30	Kontrol n:30
Yaş 6-18 (yıl)	9.0 ± 3.4	14 ± 3.0	11.9 ± 3.1
Seks (erkek/kız)	16/14	13/17	17/13
Sistolik KB (mmHg)	92.33 ± 11.00	107 ± 13.4	104.73 ± 7.54
Diastolik KB (mmHg)	58 ± 6.7	67.3 ± 7.9	67.10 ± 8.05
Kalp hızı (atım/dk)	88.5 ± 13.4	83.38 ± 14.4	82.84 ± 12.05
Antrasiklin Dozu(mg/m ²)	319.2 ± 196	275.6 ± 149.6	
İzlem süresi (ay)	4.2 ± 2.5	69.8 ± 39.7	

Çalışmaya alınan çocuklarda doğumsal veya sonradan kazanılmış kalp hastalığının olmaması ve o dönemde yapılan konvansiyonel ekokardiyografide normal kardiyak fonksiyonların normal olması şartı aranmıştır. Ayrıca hastalar seçilirken mediastinal bölgeye radyoterapi almamış olmalarına dikkat edilmiştir. Çalışmaya alınan çocukların izleminde klinik kardiyotoksisite gözlenen ve konvansiyonel ekokardiyografi ile kardiyak disfonksiyon saptanan bir hasta çalışmadan çıkarılarak yeni hasta eklenmiştir.

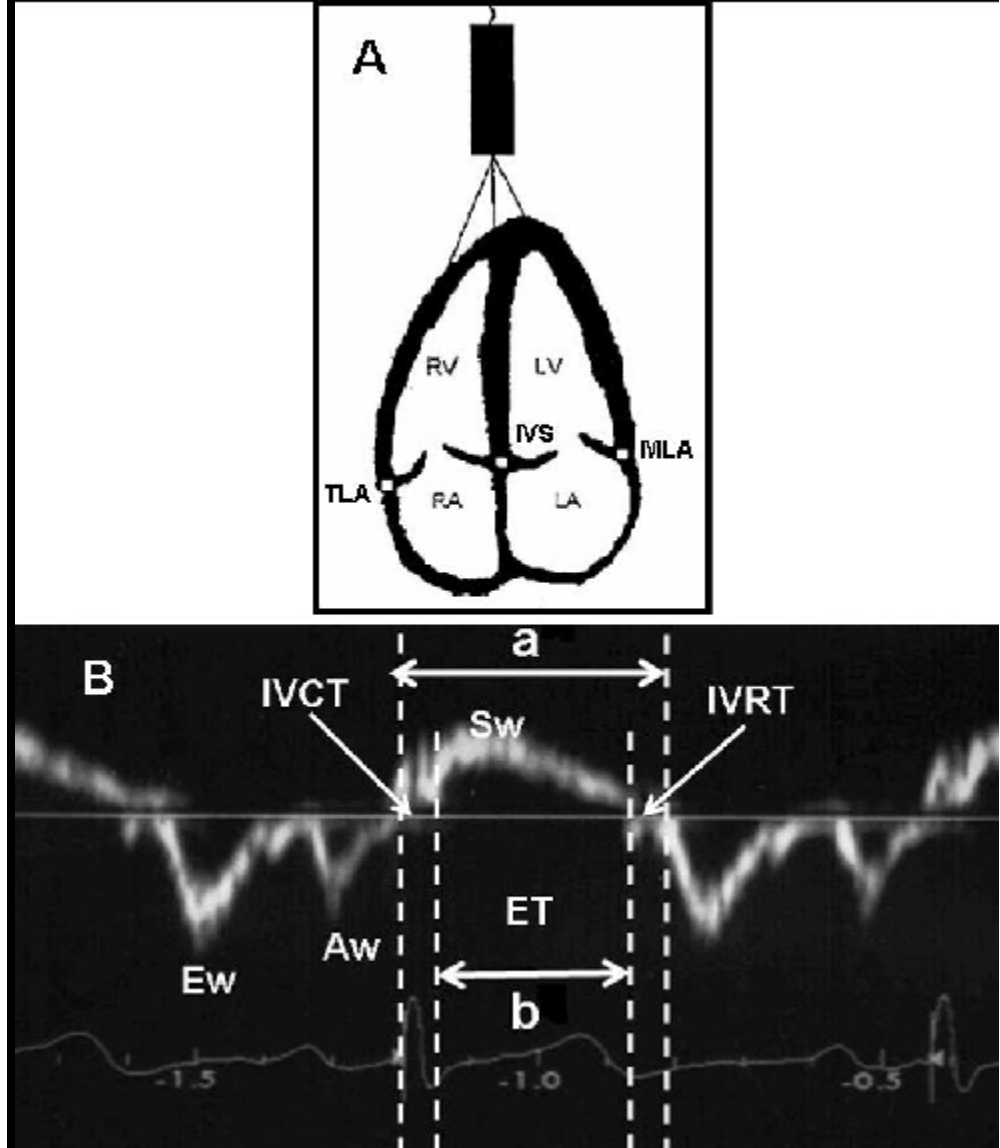
Ekokardiyografi

Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi (Vivid 7 Pro, GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) deneyimli bir doktor (Tayfun Uçar) tarafından yapılmıştır. Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin kılavuzları temel alınarak yapılmıştır (64). Yine Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin kılavuzları temel alınarak M-mode ölçümler yapıp sol ventrikül kısalma fraksiyonu (LVFS) hesaplanmıştır.

Pulsed wave Doppler (PWD) ile mitral ve triküspit akım hızları dört boşluk pozisyonunda belirlenmiştir. En yüksek erken diastolik akım hızı (E), en yüksek atriyal akım hızı (A), E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT) ve izovolumik relaksasyon zamanı belirlenmiştir.

Sol ve sağ ventrikül doku Doppler çalışması apikal 4 boşluk pozisyonunda yapılmıştır. Ölçümler mitral lateral anuler bölgeden (MLA), interventriküler septumdan (IVS) ve triküspit lateral anuler bölgeden (TLA) yapılmıştır (Şekil 1). Sistolik miyokardiyal hız (Sw), erken diastolik miyokardiyal hız (Ew) ve geç

diyastolik miyokardiyal hız ölçülmüştür (A_w). Zaman intervalleri; isovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT), isovolumik relaksasyon zamanı (IVRT) ve ejeksiyon zamanı (ET) ölçülerek üç noktanın da miyokard performans indeksleri (MPI) hesaplanmıştır. MPI ler $MPI: (IVRT + IVCT) / ET$ formülünden ya da şekilde 1 görüldüğü gibi $MPI: (a-b)/b$ formülünden hesaplanmıştır. Tüm parametreler üç kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alınmıştır.



Şekil 1: Doku Doppler ekokardiyografi A: apikal dört boşluk pozisyonunda doku Doppler ölçüm noktaları gösterilmiştir. B: Her bir ölçüm noktasından elde edilen görüntü ve ölçüm parametrelerinin şematizasyonu görülmektedir. MPI: $(IVRT + IVCT) / ET$ veya $(a-b)/b$. MLA: mitral lateral anuler bölge, IVS: interventriküler septum, TLA: triküspit lateral anuler bölge, Sw: Sistolik miyokardiyal hız, Ew: erken diyastolik miyokardiyal hız, Aw: geç diyastolik miyokardiyal hız, IVCT: isovolumik kontraksiyon zamanı, IVRT: isovolumik relaksasyon zamanı, ET: ejeksiyon zamanı

NT proBNP

Ekokardiyografik çalışmanın yapıldığı gün hastalardan ve kontrol grubundan kan örnekleri alınarak ethylene diaminetetra acetic asit içeren tüplere konmuştur. Hızlıca plazmaları ayırılarak -20C de depolanmıştır. Örnekler toparlandıktan sonra plazmalar çözülmüş ve bekletmeden NT-proBNP ölçümleri yapılmıştır. NT-proBNP ölçümleri electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' (Elecsys System 1010/2010, ProBNP Kit, Roche, Mannheim, Germany) yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

Bütün sonuçlar "SPSS for Windows 11.5" programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı parametreler yüzde, ortalama, standart sapma ve ortanca olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda "Student's t test" ve "Mann-Whitney U test" kullanıldı. Klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkiler "Pearson's correlation coefficient" ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri >0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Grup 1

Ekokardiyografi

Grup 1 ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri (M-mode ve PWD) karşılaştırıldığında hiç bir parametrede anlamlı farklılıklar olmadığı izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 2 de verilmektedir.

Grup 1 ile kontrol grubunun doku Doppler parametreleri karşılaştırıldığında; mitral lateral annuler bölgede Ew ve Ew/Aw nin anlamlı ölçüde düşük olduğu izlendi ($p<0.01$ ve $p<0.05$), IVS da yine Ew ve Ew/Aw nin anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$). Triküspit lateral annuler bölgede Ew nin azaldığı, Aw nin arttığı ve Ew/Aw nin azaldığı görüldü ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$). Grup 1 ile kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografik bulguları Tablo 3 de verilmektedir.

Grup 1 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri (MPI) karşılaştırıldığında her üç bölgenin (MLA, IVS, TLA) de MPI larında anlamlı uzama olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4, Şekil 2).

Grup 1 de antrasiklin dozu ile MPI leri (MLA, IVS ve TLA) arasında anlamlı korelasyon saptanmış (sırayla; $r:0.40$ $p:0.001$, $r:0.40$ $p:0.002$, $r:0.45$ $p<0.001$) (Tablo 5) ancak izlem süresiyle ilişkili korelasyon saptanmamıştır (sırayla; $r:0.21$ $p:0.09$, $r:0.20$ $p:0.11$, $r:0.3$ $p:0.08$).

Tablo 2: Grup 1 ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik bulguları

Parametre	Grup I	Kontrol	p
Mitral E (cm/s)	99.3±11.3	105.9±22.7	NS
Mitral A (cm/s)	73.7±14.7	71.4±9.9	NS
Mitral E/A	1.38 ± 0.23	1.50 ± 0.2	NS
M- DT (ms)	94.30±22.3	98.78±20.31	NS
M- IVRT (ms)	57.7 ± 11.7	54.1 ± 9.56	NS
LVIDd (mm)	38.8 ± 5.5	39.04 ± 4.20	NS
LV FS (%)	35.6 ± 4.32	37.3 ± 4.40	NS
Triküspit E (cm/s)	115.5±12.6	103.90±14.01	NS
Triküspit A (cm/s)	66.5±13.3	67.39±8.81	NS
Triküspit E/A	1.65 ± 0.18	1.55 ± 0.21	NS
TR- IVRT (ms)	46.4 ± 5.3	41.7 ± 5.13	NS
TR –DT (ms)	89.08±21.00	83.29±18.21	NS

E: Erken peak diastolik akım hızı, **A:** Atrial akım hızı, **E/A:** E/A oranı, **M- DT:** mitral deselarasyon zamanı, **M- IVRT:** mitral isovolumik relaksasyon zamanı, **LVIDd:** Sol ventrikül internal diastol sonu çapı, **FS:** fraksiyonel kısalma, **TR- IVRT:** triküspit isovolumik relaksasyon zamanı, **TR –DT:** triküspit deselarasyon zamanı

Tablo 3: Grup 1 ile kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografik bulguları

Parametre	Grup I	Kontrol	p
Mitral lateral anulus			
Ew	16.38±3.68	19.9±3.78	<0.01
Aw	6.95±2.0	6.67±1.65	NS
Sw	10.05±2.24	10.15±2.25	NS
Ew/Aw	2.47 ± 0.75	2.99±0.83	<0.05
Interventriküler septum			
Ew	12.38±2.24	14.88±1.85	<0.001
Aw	7.60±1.85	7.13±1.27	NS
Sw	8.80±1.63	9.09±1.14	NS
Ew/Aw	1.70±0.34	2.13±0.38	<0.001
Triküspit lateral anulus			
Ew	15.45±3.56	17.90±2.51	<0.05
Aw	14.24±3.24	11.29±2.68	<0.001
Sw	15.42±2.47	14.94±2.25	NS
Ew/Aw	1.14±0.30	1.62±0.40	<0.001

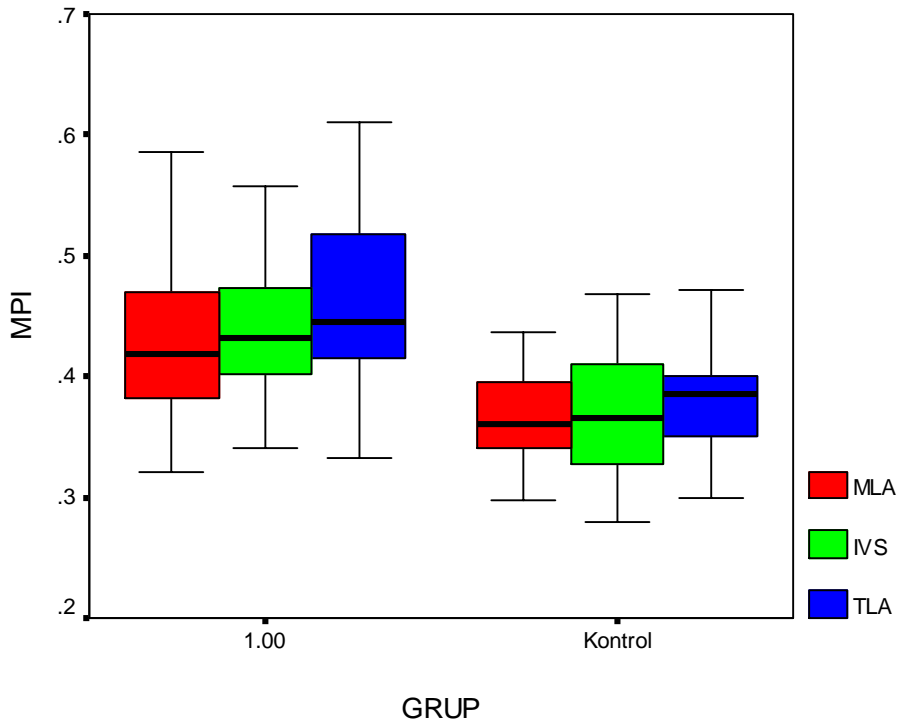
Ew: erken diyastolik miyokardiyal hız, **Aw:** geç diyastolik miyokardiyal hız, **Sw:**

Sistolik miyokardiyal hız

Tablo 4: Grup 1 ile kontrol grubunun myokard performans indeksleri

MPI	Grup I	Kontrol	p
Mitral lateral anulus	0.44 ± 0.13	0.36 ± 0.04	<0.01
Interventricular septum	0.44 ± 0.06	0.36 ± 0.05	<0.001
Tricuspid lateral anulus	0.46 ± 0.07	0.38 ± 0.05	<0.001

MPI: Miyokardiyal performans indeksi



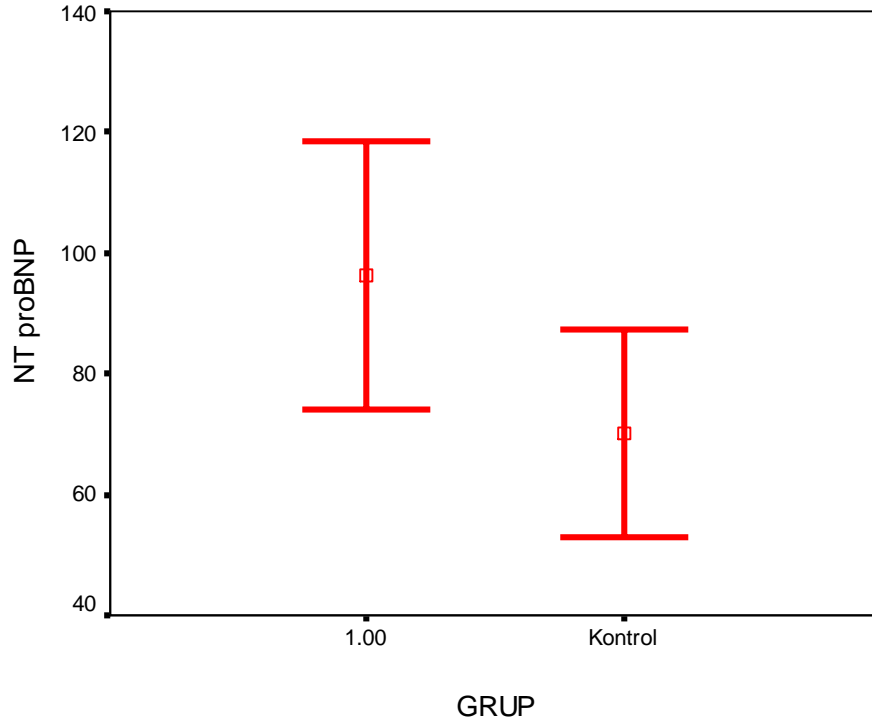
Şekil 2: Grup 1 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Tablo 5: Grup 1 de antrasiklin dozu ile miyokardiyal performans indeksleri arasındaki korelasyon

	r	p
Mitral lateral annulus	0.40	0.001
Interventriküler septum	0.40	0.002
Triküspit lateral annulus	0.45	<0.001

NT proBNP

Grup 1 ile kontrol grubu plazma NT proBNP düzeyleri arasında anlamlı farklılık (169.33 ± 96.8 pg/ml, 68.4 ± 44.6 pg/ml, $p < 0.05$) saptandı. Şekil 3 de grupların NT proBNP düzeyleri grafikte verilmiştir.



Şekil 3: Grup 1 ile kontrol grubunun NT proBNP düzeyleri

Grup I (erken dönem) hastaların NT proBNP düzeyleri ile, MPI leri (MLA, IVS ve TLA) arasında anlamlı korelasyon bulundu (r:0.460 p: 0.001 , r:0.382 p:0.006, r:0.412 p:0.001) (Tablo 6).

Tablo 6: Grup 1 de NT –proBNP düzeyi ile myokardiyal performans indeksleri arasındaki korelasyon

	r	p
Mitral lateral annulus	0.460	0.001
Interventriküler septum	0.382	0.006
Triküspit lateral annulus	0.412	0.001

Grup 2

Ekokardiyografi

Grup 2 ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri (M-mode ve PWD) karşılaştırıldığında; mitral A hızının azaldığı ($p<0.05$) ve LVIDd nin arttığı ($p<0.05$) izlenirken, diğer parametrelerde anlamlı farklılıkların olmadığı saptanmıştır (Tablo7).

Doku Doppler ölçümleri karşılaştırıldığında sadece IVS da Ew hızında azalma ve Ew/Aw oranında anlamlı azalma görülmüştür ($p<0.01$, $p<0.01$) (Tablo 8).

Grup 2 ile kontrol grubunun MPI ları karşılaştırıldığında her üç bölgenin (MLA, IVS, TLA) de MPI larında anlamlı uzama olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 9). Her iki grubun MLA, IVS ve TLA bölgelerinden belirlenen miyokard performans indeksleri Şekil 4 de toplu olarak verilmiştir. Grup 2 de antrasiklin dozu ile MPI leri (MLA, IVS ve TLA) arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırayla; $r:0.41$ $p: 0.001$, $r:0.38$ $p:0.004$, $r:0.48$ $p<0.001$) (Tablo 10). Hastaların kemoterapi sonrası izlem süreleri ile MPI leri (MLA, IVS ve TLA) arasında da anlamlı korelasyon saptandı (sırayla; $r:0.48$ $p< 0.001$, $r:0.51$ $p<0.001$, $r:0.53$ $p<0.001$) (Tablo 11).

Tablo 7: Grup 2 ile kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik bulguları

Parametre	Grup II	Kontrol	p
Mitral E (cm/s)	100.60 ±15.21	105.9±22.7	NS
Mitral A (cm/s)	65.54±10.9	71.4±9.9	<0.05
Mitral E/A	1.56 ± 0.30	1.50 ± 0.2	NS
M- DT (ms)	95.33±20.3	98.78±20.31	NS
M- IVRT (ms)	55.6 ± 10.7	54.1 ± 9.56	NS
LVIDd (mm)	43.43 ± 5.07	39.04 ± 4.20	<0.05
LV FS (%)	35.2 ± 4.24	37.3 ± 4.40	NS
Triküspit E (cm/s)	105.6±11.6	103.90±14.01	NS
Triküspit A (cm/s)	66.3±14.2	67.39±8.81	NS
Triküspit E/A	1.57 ± 0.2	1.55 ± 0.21	NS
TR- IVRT (ms)	43.4 ± 4.1	41.7 ± 5.13	NS
TR –DT (ms)	84.1±20.3	83.29±18.21	NS

E: Erken peak diastolik akım hızı, **A:** Atrial akım hızı, **E/A:** E/A oranı, **M- DT:** mitral deselasyon zamanı, **M- IVRT:** mitral isovolumik relaksasyon zamanı, **LVIDd:** Sol ventrikül internal diastol sonu çapı, **FS:** fraksiyonel kısalma, **TR- IVRT:** triküspit isovolumik relaksasyon zamanı, **TR –DT:** triküspit deselasyon zamanı

Tablo 8: Grup 2 ile kontrol grubunun doku Doppler ekokardiyografik bulguları

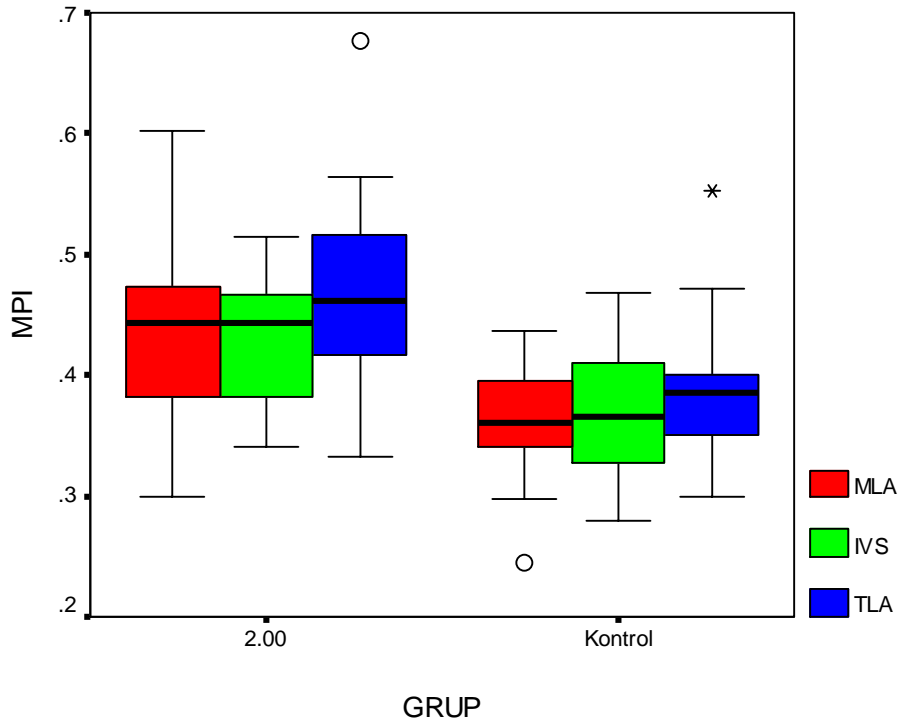
Parametre	Grup II	Kontrol	p
Mitral lateral anulus			
Ew	17.63±3.57	19.9±3.78	NS
Aw	7.23±2.5	6.67±1.65	NS
Sw	10.9±2.5	10.15±2.25	NS
Ew/Aw	2.68 ± 0.94	2.99±0.83	NS
Interventriküler septum			
Ew	13.48±2.36	14.88±1.85	<0.01
Aw	7.76±1.75	7.13±1.27	NS
Sw	9.50±1.81	9.09±1.14	NS
Ew/Aw	1.83±0.51	2.13±0.38	<0.01
Triküspit lateral anulus			
Ew	16.43±3.40	17.90±2.51	NS
Aw	12.17±3.85	11.29±2.68	NS
Sw	15.40±2.01	14.94±2.25	NS
Ew/Aw	1.48±0.53	1.62±0.40	NS

Ew: erken diyastolik miyokardiyal hız, **Aw:** geç diyastolik miyokardiyal hız, **Sw:** Sistolik miyokardiyal hız

Tablo 9: Grup 2 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

MPI	Grup II	Kontrol	p
Mitral lateral anulus	0.43 ± 0.07	0.36 ± 0.04	<0.001
İnterventriküler septum	0.43 ± 0.05	0.36 ± 0.05	<0.001
Triküspit lateral anulus	0.47 ± 0.07	0.38 ± 0.05	<0.001

MPI: Miyokardiyal performans indeksi



Şekil 4: Grup 2 ile kontrol grubunun miyokardiyal performans indeksleri

Tablo 10: Grup 2 de antrasiklin dozu ile myokardiyal performans indeksleri arasındaki korelasyon

	r	p
Mitral lateral annulus	0.41	0.001
Interventriküler septum	0.38	0.004
Triküspit lateral annulus	0.48	<0.001

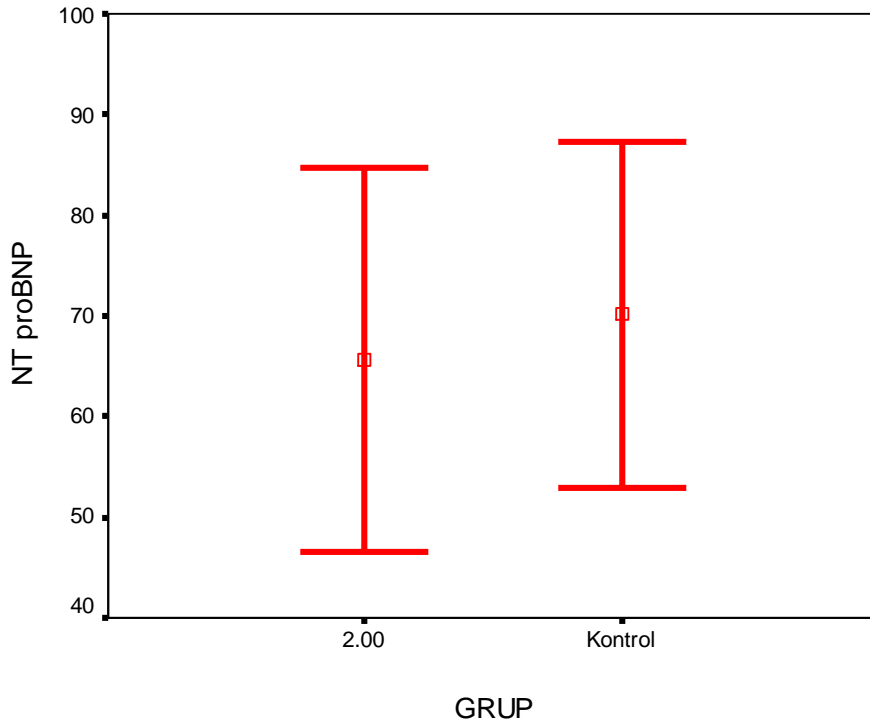
Tablo 11: Grup 2 de MPI ile kemoterapi sonrası izlem süresi arasındaki korelasyon

	r	p
Mitral lateral annulus	0.48	<0.001
Interventriküler septum	0.51	<0.001
Triküspit lateral annulus	0.53	<0.001

NT proBNP

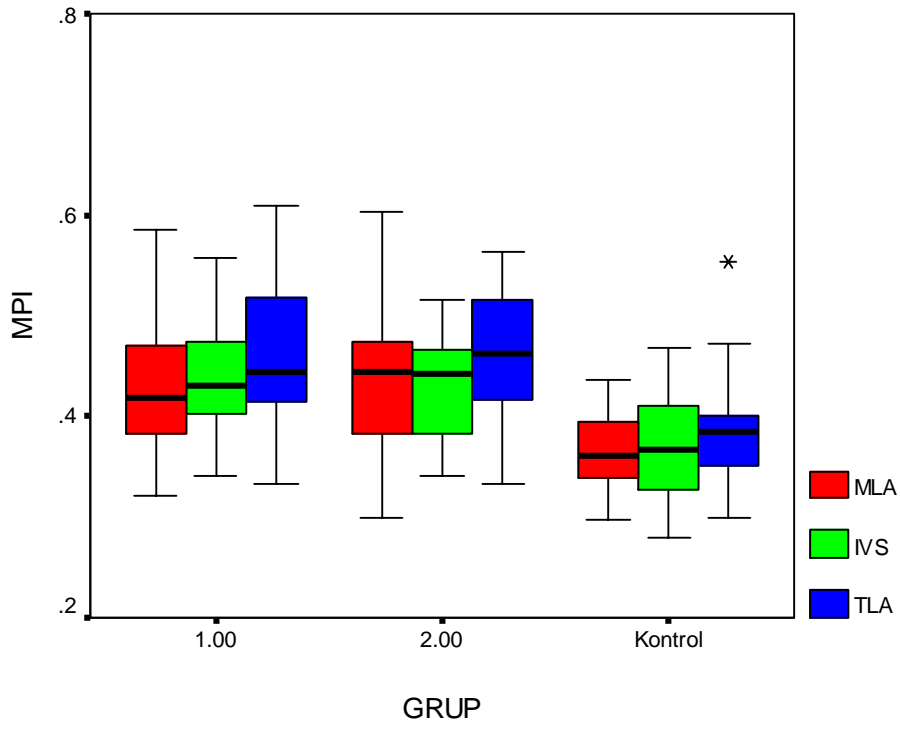
Grup 2 nin plazma NT proBNP düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (65.7 ± 50.15 pg/ml, 68.4 ± 44.6 pg/ml, $p>0.05$) . Şekil 5 de grupların NT proBNP düzeyleri grafikte verilmiştir.

Grup II nin NT proBNP düzeyleri ile MPI (MLA, IVS ve TLA) leri arasında korelasyon saptanmamıştır (sırayla; $r:0.17$ $p:0.6$, $r:0.15$ $p:0.56$, $r:0.3$ $p:0.1$).



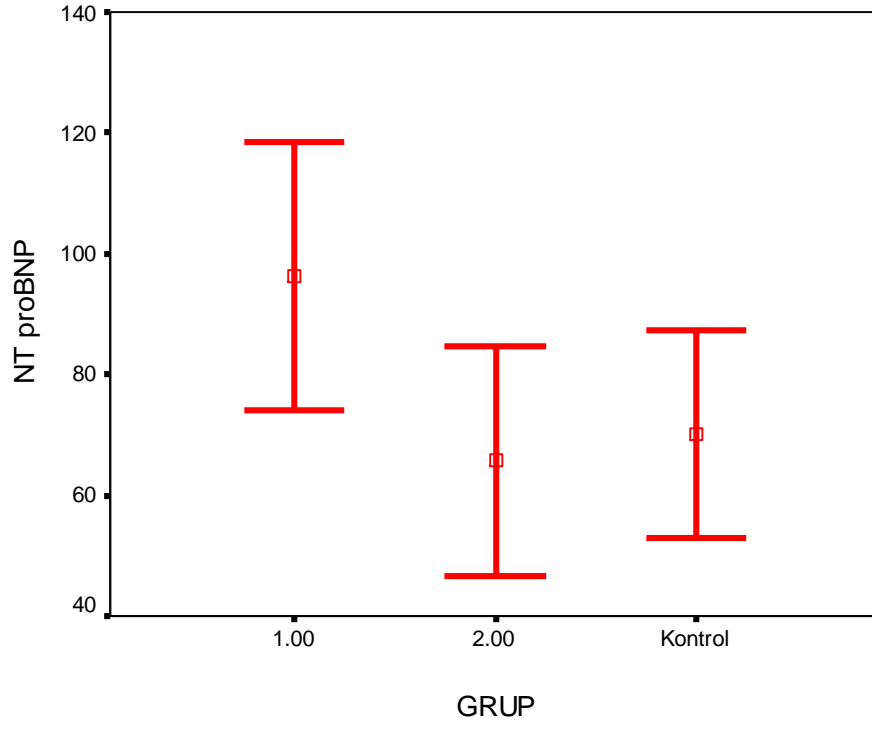
Şekil 5: Grup 2 ile Kontrol grubunun NT proBNP düzeyleri

Her üç grubun miyokardiyal performans indeksleri toplu olarak Şekil 6 de, NT proBNP düzeyleri ise Şekil 7 da verilmiştir.



Şekil 6: Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun MPI lerinin toplu görünümü

MPI: Miyokardiyal performans indeksi, **MLA:** mitral lateral anulus, **IVS:** interventriküler septum, **TLA:** triküspit lateral anulus



Şekil 7: Grup 1, grup 2 ve kontrol grubunun NT proBNP düzeylerinin toplu görünümü

TARTIŞMA

Solit veya hemotolojik kanserlerin tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir antrasiklinler kullanılmaktadır. Oldukça etkin antineoplastik ajanlar olan antrasiklinlerin kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir (1-3). Bu kardiyotoksistenin önemli bir özelliği doza bağımlı olmasıdır (4-8). Bir diğer önemli özelliği ise ilaç alımını takiben ilk günde görülebileceği gibi, haftalar aylar sonra hatta tedavinin bitiminden yıllar sonra görülebmesidir. Tedaninin bitiminden 20 yıl sonra gelişen antrasikline bağlı kardiyomyopatiler bildirilmiştir (3). Antrasiklin kardiyotoksitesinin erken ortaya çıktığı tiplerinde destekleyici tedavilerle önemli ölçüde düzelmeler sağlandığı belirlenmiştir. Ancak geç dönemde ortaya çıkan kardiyotoksistenin kardiyomyopati ile sonuçlanması çok büyük olasılıktır. Antrasiklin kardiyotoksitesi yaklaşık 20-25 yıldır bilinmekte olup bu yan etkiden korunma ve erken tanıma yolları araştırılmıştır. Erken dönemde yan etkilerin saptanması ile antrasiklin alımı kesilip destek tedavileri ile düzelmeye sağlanabilmektedir.

Kremer ve arkadaşları (65) 25 çalışmayı değerlendirerek subklinik kardiyotoksitenin sıklık ve risk faktörlerini belirlemeye çalışmışlardır. Bu çalışmada 1966 - 2001 yılları arasında subklinik kardiyotoksiste bildirilen ve 50 den fazla hasta ile yapılmış çalışmalar medline taraması yapılarak gözden geçirilmiştir. Subklinik kardiyotoksiste sıklığını % 0 ile % 57.4 arasında belirlemişlerdir. Bu farklılıklar çalışmalardaki hastaların farklı antrasiklin dozlarına maruz kalmalarına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca belirlenen bu 25 çalışmadan 14'ünde bazı metodolojik eksikliklerin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardaki araştırmacılar ve

diğerleri daha çok sistolik disfonksiyona odaklanmışlardır. Ancak izlemde sadece diyastolik disfonksiyon saptanabilir ve sistolik fonksiyon bozukluğu görülmeyebilir.

Kaputsa ve arkadaşları (17) 4.4 – 16 yaşları arasında 60 çocukta antrasiklin tedavisi ile oluşabilecek kardiyotoksisiteyi doku Doppler görüntüleme (TDI) yöntemi kullanarak incelemişlerdir. Bu çalışmada son antrasiklin dozundan ortalama 2.1 yıl geçmiş 43 çocuk retrospektif olarak, 17 çocuk ise antrasiklin tedavisi öncesi, tedavi alırken ve ilaç alımından 6 ay sonra sol ventrikül ve interventriküler septum lokal miyokardiyal hareketleri doku Doppler ile değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak değerlendirilen çocukların 28 (% 60) inde sol ventrikül (LV) serbest duvar miyokardiyal hareketlerde anormallikler saptanmıştır. Prospektif izlenen grupta tedavi öncesi LV serbest duvar anormalliği olan hasta sayısı 3 (% 18) iken, tedavi sonrası 14 (%82) bulunmuştur. Ancak altı ay sonraki değerlendirmede bu oranın % 61' e gerilediği bildirilmiştir. İlaç alımı sırasında ve kısa süre sonraki kontrollerde bölgesel diyastolik miyokardiyal hareketlerinde anormallikler olduğu ancak izlemde normale dönebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da erken dönemde sol ve sağ ventrikül lokal miyokardiyal hareketlerinde anormallikler olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda lokal miyokardiyal hareketler yanında her iki ventrikülün miyokardiyal performan indeksleri belirlenmiştir. Ancak çalışmamız erken ve geç dönem değişiklikleri belirlemede ise de kesitsel olduğu için aynı hastalardaki değişimi göstermemektedir. Tassan-Mangina ve arkadaşları (18) 20 hastayı tedavi öncesi, tedavi sonrası erken (1-3 ay) ve geç dönemlerde (3.5 ± 0.6 yıl) konvansiyonel ve TDI ekokardiyografi ile değerlendirmiştir. Erken dönemde diastolik fonksiyonlarda (E ve Ew de azalma) bozulma görüldüğü ve geç dönemde bu disfonksiyonun daha belirgin olup sistolik disfonksiyonun da eklendiği (EF ve Sw de

azalma) izlenmiştir. Erken dönem kontrolde dört hastanın EF nin % 50' nin altına düştüğü izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da erken dönemde her iki ventrikülde de Ew de azalma olduğu görülmektedir. Ancak ne erken ne de geç dönemde sistolik fonksiyonlarda bozulma izlemedik.

Kalp yetmezliği tanısında sistolik fonksiyonların ekokardiyografi ile incelenmesi genellikle prognozla uyumlu görülmektedir. Ancak sistolik fonksiyonlarla semptom, egzersiz kapasitesi ve miyokart oksijen tüketimi her zaman korele değildir. Benzer şekilde diyastolik fonksiyonların ölçümü ile de semptomların şiddeti ve efor kapasitesi arasında yeterli korelasyon sağlanamamaktadır. Dolayısı ile konvansiyonel yöntemlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonların ayrı ayrı ölçümleri bu hastaları değerlendirmek için yeterli olmayabilir. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte gösteren ve son dönemlerde çok kullanılan bir parametredir (51). Anormal sistolik fonksiyonların genellikle anormal diyastolik fonksiyonlarla birliktelik göstereceği temeline dayanır. Miyokardiyal fiberlerin sistol ve diyastoldeki hareketleri asıl olarak Ca bağımlıdır. Isovolumik kontraksiyon periyodunda (IVCT) Ca'un hücre içine girişi, izovolumik relaksasyon döneminde (IVRT) Ca'un hücre dışına çıkışı gözlenir. Neticede sistolik ve diyastolik fonksiyonların etkilediği zaman aralıklarından oluşturulan bir indeks olan MPI global kardiyak fonksiyonlarla ilgili çok değerli bilgiler vermektedir. Tei ve arkadaşları (66,67) sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki değişiklikleri MPI nin iyi yansıtabildiğini ve kalp kateterizsyon bulgularıyla korele olduğunu göstermişlerdir.

Santin ve arkadaşları (68) kanser nedeniyle antrasiklin tedavisi almış ve tanıdan ortalama 13.9 yıl sonra 70 çocuğun kardiyak fonksiyonlarını

değerlendirmişlerdir. Konvansiyonel ve doku Doppler değerlendirmede E hızında azalma, E/A oranında düşme ve IVRT ve IVCT sürelerinde uzama saptayarak diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermişlerdir. Ayrıca olguların yaklaşık 1/5 inde ejeksiyon fraksiyonunda (EF) da azalma saptanmıştır. EF ile antrasiklin dozu arasında korelasyon saptanmıştır. Bu hastalarda konvansiyonel yöntemle ölçülen MPI nin uzadığı ve EF ve FS ile korele olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda erken dönemde doku Doppler ile saptanan diyastolik disfonksiyon belirginken geç dönemde böyle bir bulgu saptanamadı. Ancak bizim çalışmamızda konvansiyonel yöntemlerle kardiyak fonksiyonlarında anormallikler olan hastalar çalışmaya alınmadığı için sonuçların farklı olması beklenen bir durumdur. Öcal ve arkadaşları (55) 35 antrasiklin alan çocuğun LV fonksiyonlarını MPI ile değerlendirmişler. Antrasiklin alan çocuklarda kontrol grubuna göre MPI in arttığı ve EF, FS ve LV duvar çapları ile korele olduğunu saptamışlar ancak kümülatif antrasiklin dozu ile diyastolik parametreler arasında korelasyon bulmamışlardır. Bu çalışmada, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Mitral E ve E/A kontrol grubuna göre farklı bulunurken geç dolunda kontrole göre farklılık saptanmamıştır. İshii ve arkadaşları (69) 65 çocuk hastanın LV fonksiyonlarını MPI ile değerlendirmişlerdir. Hastalar düşük doz ($<200 \text{ mg/m}^2$) ve orta-yüksek doz ($>200 \text{ mg/m}^2$) antrasiklin alanlar olarak iki gruba ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Düşük doz antrasiklin alan grup ile kontrol grubunun MPI'leri arasında fark saptanmazken, orta-yüksek doz alan grubun MPI'lerinde kontrole göre belirgin farklılıklar olduğu görülmüştür. Ayrıca düşük doz antrasiklin alan grup ile orta-yüksek doz antrasiklin alan grubun MPI'lerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu çalışmada subklinik antrasiklin

kardiyotoksitesinin saptanmasında MPI'nin oldukça duyarlı bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır.

Yukarda belirttiğimiz çalışmalarda MPI ölçümü konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerle (PWD) yapılmıştır. Ancak bu ölçümün bazı dezavantajları vardır. Fizyolojik kalp hızı değişikliklerinden (70), ön yük ve art yükün arttığı durumlardan etkilendiği bilinmektedir (71). Ayrıca ölçüm yönteminin de bazı zorlukları vardır. LV dolum ve çıkımın ayrı ayrı ölçümlerle değerlendirilmesi, 3 farklı ölçümün ortalamasının alınması gerekmektedir (56). Son yıllarda MPI'in doku Doppler yöntemi ile ölçümü yapılmaya başlanmıştır. Bazı hastalıklarda oldukça duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (72,73). Bizim çalışmamızda da hem sol hem de sağ ventrikül MPI'lerinin kontrol grubuna göre belirgin arttığı saptanmıştır. MPI daki bu artış hem subakut dönem hem de geç dönem izlenen çocuklarda gözlenmiştir.

Çalışmamızda, Grup 1 (subakut kardiyotoksisite) de konvansiyonel yöntemlerle hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar kontrol grubu ile benzer bulundu. Doku Doppler inceleme ile her üç bölgede de miyokardiyal E (Ew) hızlarında azalma ve Ew/Aw oranında düşme izlenmiştir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu gösterilen bu hasta grubunda sistolik fonksiyonların normal olduğu izlenmiştir. Ancak TDI ile ölçülen MPI'lerinin yine her üç bölgede de kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu saptanmıştır. Grup 2 (geç yan etki) de de grup 1 le benzer olarak konvansiyonel yöntemlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonların normal olduğu izlenirken, TDI ile sadece IVS de Ew nin azaldığı ve Ew/Aw oranının düştüğü izlenmektedir. Ancak bu grupta da her üç bölgenin de MPI'lerinin kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu görülmüştür. Bu bulgularla literatüre paralel

olarak erken dönem kardiyotoksitenin belirlenmesinde doku Doppler ölçüm parametrelerinin (Ew, Aw, Sw) iyi birer gösterge oldukları görülmüştür. Ancak geç dönem yan etkileri göstermede yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda hem subakut dönemde hem de geç dönemde miyokardın farklı bölgelerinden hesaplanan MPI lerinin subklinik kardiyak etkilenmeyi göstermede oldukça duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma, antrasiklin almış çocukların hem erken hem de geç dönem kardiyak fonksiyonlarını belirlemek için TDI ile sol ve sağ ventrikül MPI lerinin saptandığı ilk çalışmadır.

Dilber E. ve Özkutlu S. nin yaptığı tez çalışmasında (74) 35 çocuk hastanın antrasiklin tedavisi öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlendirmesi yapılmış. İzlem süresi 3 ay ile 18 ay arasında değişen hastalara konvansiyonel ekokardiyografi yanında LV miyokardiyal performans indeksleri doku Doppler yöntemi ile ölçülmüş. Tedavi sonrası MPI'lerin önceye göre belirgin arttığı saptanmıştır. Tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonunda azalma olduğu görülmüştür. Olguların %25.7'inde ejeksiyon fraksiyonunda düşme %10'un üzerinde olmuş. Bu çalışmada tedavi sonrası MPI'nin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile korele olduğu saptanmasına rağmen antrasiklin kümülatif dozu ile korele bulunmamıştır. Bu çalışmada doku Doppler yöntemi ile sol ventrikül MPI'leri ölçülmesi ile genelde erken dönem yan etkiler saptanmaya çalışılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak subklinik kardiyotoksitenin saptanması amaçlanmamış, antrasiklin tedavisi ile LV fonksiyonlarının değişimi saptanmaya çalışılmıştır.

Hayakava ve arkadaşları (20) natriüretik peptitlerin antrasiklin kardiyotoksitesini belirlemede önemli bir belirteç olup olmadığını araştırmışlardır.

Ekokardiyografi ile paralel yapılan seri ölçümlerde kardiyotoksisite gelişen hastalarda ANP ve BNP nin arttığı saptanmıştır. Natriüretik peptitlerin artışı sistolik disfonksiyonla korele bulunurken diyastolik disfonksiyonla korelasyon saptanmamıştır. Bauch ve arkadaşlarının (75) çalışmasında doksorubisin alan çocukların %37 sinde 3 hafta sonra yapılan kontrollerinde ANP düzeylerinin geçici olarak yükseldiği görülmüştür. Bu hastaların LV sistolik fonksiyonlarında bozulma olmamıştır. Pınarlı ve arkadaşlarının (21) çalışmasında antrasiklin tedavisinden yaklaşık 4 yıl sonra egzersiz öncesi bakılan BNP düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların ekokardiyografik incelemelerinde sistolik duvar stresinin artmış olduğu ancak miyokardiyal kısalmanın kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır. Ancak PWD ile ölçülen diyastolik fonksiyonlarda anormallikler saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda literatüre paralel olarak subakut dönemde NT proBNP düzeyinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak arttığını gösterdik. Ayrıca subakut dönemde NT proBNP artışının MLA, TLA ve IVS bölgelerinde MPI ile korele olduğunu saptadık. Ancak geç dönemde NT proBNP düzeyi kontrol grubu ile benzer bulundu. Bu dönemde konvansiyonel yöntemlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonların normal olduğu ancak sol ve sağ ventrikül MPI'nin artmış olduğunu saptamıştık. Subakut dönemde NT proBNP yükselmesinin literatüre paralel olarak geçici olabileceği düşünülebilir. Olguların uzun süre izlenmesi ve NT proBNP düzeyinin aralıklı ölçümlerinin yapılması ile akut, subakut ve geç dönemdeki değişiklikler için daha sağlıklı yorumlar yapılabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak antrasiklin kardiyotoksisitesini göstermede konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler yetersizdir. Çalışmamızda doku Doppler yöntemi ile

ölçülen miyokart performans indeksinin hem erken (subakut) hem de geç dönemde subklinik kardiyotoksisitenin saptanmasında oldukça duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. NT proBNP'nin duyarlılığının belirlenebilmesi için antrasiklin alan kanserli çocukların uzun süre izlenmesi ve seri ölçümlerin yapılması gerekmektedir.

Çalışmanın sınırlamaları

Çalışmamıza konvansiyonel yöntemlerle sistolik ve diyastolik fonksiyonları normal olan olgular alındı. Ancak bu ölçümler istirahatte yapıldı. Efor testleri ile bu çocuklarda miyokardiyal disfonksiyon saptanması olasılığı vardır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup her dönem için 30 hasta ile yapılmıştır. Daha çok hasta ile uzun süreli izlem ve izlemdeki seri ölçümler daha değerli bilgiler verecektir. Doku Doppler ile ölçülen MPI yeni bir parametre olduğundan henüz çocuklar için normal değerleri bilinmemektedir. Ancak bu sorunun hastaların izlemlerindeki seri ölçümlerle aşılabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi ve Hematolojisi Bilim Dallarında izlenen ve halen kanser tedavisi alan 30 çocuk ve kanser tedavisi sona eren 30 çocuk hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubuyla yapılmıştır. Çocukların kardiyak fonksiyonları konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografik yöntemler kullanılarak belirlenmiş ayrıca plazma NT proBNP düzeyleri ölçülmüş ve sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

1. Çalışmamızda, kardiyak fonksiyon bozukluğu hem subakut hem de geç dönemde henüz subklinik devrede iken saptanmıştır. Bu hastaların kardiyak fonksiyonları konvansiyonel yöntemlerle normal bulunmuştur.
2. Subklinik kardiyotoksisteyi saptamada doku Doppler ile ölçülen Miyokardiyal performans indeksi oldukça duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntem ile her iki grubun subklinik kardiyotoksistesi saptanmıştır.
3. Geç dönem etkilenmeyi saptamada ölçülen MPI'nin izlem süresi ile korele olması oldukça önemlidir. Bu hastaların izleminde seri MPI ölçümlerinin oldukça faydalı olabileceğini göstermektedir.
4. Hem erken hem de geç dönemde antrasiklin dozu ile MPI'leri koreledir. Bu durum MPI'in önemini arttırmaktadır.
5. Doku Doppler ile ölçülen MPI fizyolojik değişikliklerden etkilenmediğinden ve daha kolay ve tek siklusta ölçüm yapılabildiğinden dolayı konvansiyonel yöntemle ölçülen MPI yerine kullanılması tercih edilmelidir.
6. Çocuklarda normal değerlerinin bilinmemesine rağmen seri ölçümlerle bu sorun aşılabılır. Sağlıklı çocuklarda doku Doppler ile ölçülen MPI'lerinin

normal değerlerini saptamak için yeni çalışmalar yapılması ile de daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabilir.

7. Doku Doppler inceleme yöntemine ait diğer parametreler (Ew, Aw, Sw) ve bunlardan türetilen indeksler de antrasiklin kardiyotoksisitesini saptamada faydalıdır. Çalışmamızda özellikle erken dönem antrasiklin toksisitesine ait diyastolik disfonksiyon (Miyokardiyal E hızında azalma ve Ew/Aw de düşme) belirgindir. Ancak geç dönem yan etkiyi saptamada bu parametrelerin yetersiz olduğu görülmüştür.
8. Miyokardiyal disfonksiyonu olan hastalarda natriüretik peptitlerin arttığı bilinmesine karşın subklinik dönemdeki durumu tartışmalıdır.
9. Çalışmamızda plazma NT proBNP düzeylerini erken dönemde (subakut) kontrol grubuna göre artmış bulmamıza rağmen geç dönemde normal olduğunu saptadık. Hastaların NT proBNP düzeylerinin seri ölçümleri ile zamanla değişimlerinin belirlenmesi gereklidir. Literatürde subakut dönemdeki yüksekliğin geçici olabileceği belirtilmektedir.
10. Antrasiklinlere bağlı subklinik kardiyotoksisiteyi belirlemede NT proBNP düzeyinin önemi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Kanserli çocuklarda antrasiklin kardiyotoksitesinin erken tanımlanmasında NT proBNP ve doku Doppler ekokardiyografinin önemi

Amaç: Kanserli çocuklarda antrasiklin kardiyotoksitesinin erken saptaması için doku Doppler görüntüleme (TDI) ile sağ ve sol ventrikül miyokard performansının belirlenmesi ve N-terminal probrain natriüretik peptit (NT proBNP) düzeyinin ölçülüp aradaki ilişkinin saptanması planlandı. **Yöntem:** Antrasiklin tedavisi almış konvansiyonel ekokardiyografi ile normal kardiyak fonksiyonları olan 60 çocuk ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı çocuk (17 erkek, 13 kız, ortalama yaş: 11.9 ± 3.1 yıl) çalışmaya alındı. 30 çocuktan oluşturulan Grup 1 (16 erkek, 14 kız, 9.0 ± 3.4 yıl) ile subakut toksisite ve 30 çocuktan oluşan Grup 2 de (13 erkek, 17 kız, 14 ± 3.0 yıl) de geç dönem toksisite araştırıldı. Grup 1 de antrasiklin tedavisinden sonra geçen süre ortalama 4.2 ± 2.5 ay iken, grup 2 de bu süre 69.8 ± 39.7 aydı. Alınmış olan toplam antrasiklin dozu grup 1 de 319.2 ± 196 mg/m² iken, grup 2 de 275.6 ± 149.6 mg/m² idi. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) TDI ile mitral lateral anulus (MLA), interventriküler septum (IVS) ve triküspit lateral anulusdan (TLA) ölçüldü. Plasma NT proBNP düzeyleri belirlendi. MPI'leri, diğer ekokardiyografik bulgular ve NT proBNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Grup 1'de MPI (MLA, IVS, TLA) leri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla: $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Ayrıca grup 1'in NT proBNP düzeyinin kontrole göre anlamlı artmış olduğu saptandı ($p < 0.05$). Yine bu grupta antrasiklin dozu ile MPI'leri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırayla; $r: 0.40$ $p: 0.001$,

r:0.40 p:0.002, r:0.45 p<0.001). Grup 2'nin MPI'leri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmasına karşın (sırasıyla: p< 0.001, p< 0.001, p < 0.001), NT proBNP düzeyi kontrol grubu ile benzer bulundu. Grup 2 de antrasiklin dozu ile MPI'leri arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırayla; r:0.41 p: 0.001 , r:0.38 p:0.004, r:0.48 p<0.001). Hastaların kemoterapi sonrası izlem süreleri ile MPI leri arasında da anlamlı korelasyon saptandı (sırayla; r:0.48 p< 0.001 , r:0.51 p<0.001, r:0.53 p<0.001). **Sonuç:** Çalışmamız TDI ile ölçülen MPI'nin hem subakut hem de geç dönemde subklinik antrasiklin kardiyotoksitesini saptamada duyarlı bir yöntem olabileceğini göstermiştir. NT proBNP düzeyinin ise sadece subakut dönemde yükseldiği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Antrasiklin kardiyotoksitesisi, subklinik antrasiklin kardiyotoksitesisi, miyokardiyal performans indeksi, doku Doppler görüntüleme, NT proBNP

SUMMARY

Early detection of anthracycline cardiotoxicity in children with cancer using plasma levels of NT proBNP and pulsed-tissue Doppler echocardiography.

Aim: To evaluate left and right ventricular myocardial performance after anthracycline treatment using pulsed-tissue Doppler imaging (TDI) and its relation to N Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT proBNP) levels in children with cancer. **Method:** We enrolled 60 children with cancer with normal left ventricular systolic and diastolic functions by conventional echocardiography and 30 healthy control subjects (17 male, 13 female, and 11.9 ± 3.1 years). Thirty patients (Group 1, 16 male, 14 female, and 9.0 ± 3.4 years) were eligible for the analysis of subacute and 30 (Group 2, 13 male, 17 female, and 14 ± 3.0 years) of late cardiotoxicity. The mean follow-up duration from end of anthracycline treatment were 4.2 ± 2.5 months in group 1 and 69.8 ± 39.7 months in group 2. The cumulative dose of anthracyclines were 319.2 ± 196 mg/m² in group 1 and 275.6 ± 149.6 mg/m² in group 2. Myocardial performance indexes (MPI) of mitral lateral annulus (MLA), interventricular septum (IVS) and tricuspid lateral annulus (TLA) were calculated with TDI. Plasma NT proBNP levels were measured in all patients and control group. MPIs, other echocardiographic parameters, and plasma NT proBNP levels of patients were compared with control group. **Results:** MPI of MLA, IVS and TLA of patients in group 1 were significantly higher than control group ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively). NT proBNP levels of patients in group 1 were significantly higher than control group ($p < 0.05$). The cumulative dose of anthracyclines of

patients in group 1 were significantly correlated with MPI of MLA, IVS and TLA (r:0.40 p:0.001, r:0.40 p:0.002, r:0.45 p<0.001, respectively). MPIs of patients in group 2 were significantly higher than control group (p< 0.001 and p< 0.001, and p < 0.001, respectively). The cumulative dose of anthracyclines of patients in group 2 were significantly correlated with MPIs (r:0.41 p: 0.001 , r:0.38 p:0.004, r:0.48 p<0.001, respectively). The follow-up duration from end of anthracycline treatment in group 2 were significantly correlated with MPIs (r:0.48 p< 0.001 , r:0.51 p<0.001, r:0.53 p<0.001, respectively) NT proBNP levels of patients in group 2 were not different from control group. **Conclusion:** Our study confirms that MPI obtained by TDI seems to be an early sensitive parameter of cardiac dysfunction in both subacute and late anthracycline cardiotoxicity. NT proBNP levels seems to be an early sensitive marker of cardiac dysfunction only subacute cardiotoxicity.

Key words: anthracycline cardiotoxicity, subclinic anthracycline cardiotoxicity, myocardial performance index, tissue Doppler imaging, NT proBNP

KAYNAKLAR

1. 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 ;91:710-7
2. Praga C, Beretta G, Vigo PL, Lenaz GR, Pollini C, Bonadonna G, Canetta R, Castellani R, Villa E, Gallagher CG, von Melchner H, Hayat M, Ribaud P, De Wasch G, Mattsson W, Heinz R, Waldner R, Kolaric K, Buehner R, Ten Bokkel-Huyninck W, Perevodchikova NI, Manziuk LA, Senn HJ, Mayr AC. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* 1979 ;63:827-34
3. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol.* 1995 ;24:352-61.
4. Iarussi D, Indolf P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabr R.. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children with Cancer: Strategies for Prevention and Management. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 67-76
5. BerryGJ, Jordan M. Pathology of Radiation and Anthracycline Cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:630–637
6. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1199-203
7. Kakadekar AP, Sandor GGS, Fryer C. Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthracycline-induced cardiotoxicity in Ewing sarcoma patients. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 22-26

8. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J . Adriamycin-induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *Inter J Cardiol* 2007; 117: 6–15
9. Gottlieb SL, Edmiston WA Jr, Haywood LJ. Late, late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest*. 1980;78:880-882
10. Goorin AM, Borow KM, Goldman A, Williams RG, Henderson IC, Sallan SE, Cohen H, Jaffe N. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. *Cancer*. 1981 ;47:2810-2816
11. Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer*. 1992;70:2637-2641
12. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med*. 1977 ;62:200-208
13. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324:808-815
14. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, et al. Left ventricular diastolic function after anthracycline-chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995; 73: 340-3
15. Weesner KM, Bledsoe M, Chauvenet A, et al. Exercise echocardiography in the detection of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer* 1991;68:435–438.
16. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: Assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med* 1981;94:430–435.

17. Kaputsa L, Groot-Loonen J, Thijssen JM, deGraaf R, Danieëls O. Regional Cardiac Wall Motion Abnormalities During and Shortly After Anthracyclines Therapy. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:426–435
18. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:141-146
19. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young* 2005;15:333-344
20. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:4-9
21. Pınarlı FG, Oguz A, Tunaoglu FS, Karadeniz C, Gökçora N, Elbeg S. Late Cardiac Evaluation of Children With Solid Tumors After Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:370–377
22. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, Vardas PE. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol* 2006;108:212-215
23. Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006;39:600-605
24. Scully RE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7:122–128
25. Mordente A, Meucci E, Martorana GE, Giardina B, Minotti G. Human heart

- cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity. *IUBMB Life* 2001;52:83–88.
26. Di Marco A, Gaetani M, Scarpinato B. Adriamycin (NSC-123127): a new antibiotic with antitumor activity. *Cancer Chemother Rep* 1969; 53:33–37.
 27. Petit T. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Bull Cancer* 2004;91:159–165.
 28. Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist* 2003; 8:17–24.
 29. Wallace KB. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacol Toxicol* 2003;93:105–115.
 30. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–717.
 31. Prout NM, Richards MJS, Chung JK. Adriamycin cardiotoxicity in children: case reports. *Cancer* 1977;39:62–65.
 32. Appelbaum FR, Strauchen JA, Uraw Jr RU, et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet* 1976;1:58.
 33. Minow RA, Benjamin RS, Lee EI. Adriamycin cardiomyopathy: risk factors. *Cancer* 1977;39:1397–1402.
 34. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-1218
 35. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, Ali M. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56:1361-1365.
 36. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity

- 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991;266:1672-1677
37. Weiss AJ, Manthel RW. Experience with the use of adriamycin in combination with other anticancer agents using a weekly schedule, with particular reference to lack of cardiac toxicity. *Cancer*. 1977;40:2046-2052
38. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer*. 1994 ;74:182-188.
39. Gewirtz, D. A. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochemical Pharmacology* 1999;57: 727–741.
40. Doroshow, J. H., Locker, G. Y., & Myers, C. E. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *The Journal of clinical investigation* 1980;65:128–135.
41. Lebrecht, D., Setzer, B., Ketelsen, U. P., Haberstroh, J., & Walker, U. A. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2423–2429.
42. Wallace, K. B. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacology & Toxicology* 2003; 93: 105–115.
43. Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews* 2004; 56, 185–229.

44. Berry, G. J., & Jorden, M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatric blood & cancer* 2005; 44: 630–637.
45. Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Sallan, S. E., Dalton, V. M., Mone, S. M., Gelber, R. D., & Colan, S. D. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:2629–2636.
46. Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Mone, S. M., Goorin, A. M., Sallan, S. E., Sanders, S. P., Orav, E. J., Gelber, R. D., & Colan, S. D. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *The New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1738–1743.
47. Nysom, K., Holm, K., Lipsitz, S. R., Mone, S. M., Colan, S. D., Orav, E. J., Sallan, S. E., Olsen, J. H., Hertz, H., Jacobsen, J. R., & Lipshultz, S. E. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 545–550.
48. Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Hinkle, A. S., Constine, L. S., French, C. A., Rovitelli, A. M. K., Proukou, C., Lopez-Mitnik, G., Adams, M. J., Hale, R., Rifai, N., & Miller, T. L. Cardiovascular status, subsequent risk, and associated factors in long-term survivors of childhood cancer in a population-based NCI study. *Circulation* 2005; 112: II-476 (#2292).
49. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998 Sep 24;339(13):900-5.
50. Smibert E, Carlin JB, Vidmar S, Wilkinson LC, Newton M, Weintraub RG.

Exercise Echocardiography Reflects Cumulative Anthracycline Exposure During Childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:556–562

51. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26:357-66.
52. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:658-664
53. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1071-1076
54. Poulsen SH, Jensen SE, Nielsen JC, Moller JE, Egstrup K. Serial changes and prognostic implications of a Doppler derived index of combined left ventricular systolic and diastolic performance in acute myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85:19-25
55. Ocal B, Oguz D, Karademir S, Birgen D, Yuksek N, Ertem U, Cabuk F. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol* 2002; 23:522-527
56. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:566–569

57. Rojo EC, Rodrigo JL, Pérez de Isla L, Almería C, Gonzalo N, Aubele A, Cinza R, Zamorano J, Macaya C (2006) Disagreement between tissue Doppler imaging and conventional pulsed wave Doppler in the measurement of myocardial performance index. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:356-364
58. Yasuoka K, Harada K, Toyono M, Tamura M, Yamamoto F (2004) Tei Index Determined by Tissue Doppler Imaging in Patients with Pulmonary Regurgitation After Repair of Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 25:131–136.
59. Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:305-311
60. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997 ;96:2641-8.
61. Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12:146-52.
62. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996 ;125:47-58.
63. 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;25:237-47
64. Devereux RB, Reichec N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-618

65. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13:819-29
66. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169–178
67. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:838–847
68. Santin JS, Deheinzelin D, Junior SPC, Lopes LF, 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
69. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Ando A, Eguchi H, Kato H. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2000;86:1279-81
70. Harada K, Takahashi Y, Shiota T, Suzuki T, Tamura M, Ito T, Takada G. Effect of heart rate on left ventricular diastolic filling patterns assessed by Doppler echocardiography in normal infants. *Am J Cardiol.*;76:634-6.
71. Ozdemir K, Balci S, Duzenli MA, Can I, Yazici M, Aygul N, Altunkeser BB, Altintepe L, Turk S. Effect of preload and heart rate on the doppler and tissue doppler-derived myocardial performance index. *Clin Cardiol.* 2007 ;30:342-8

72. Uçar T, Tutar E, Yalçinkaya F, Cakar N, Ozçakar ZB, Atalay S, Uncu N, Kara N, Ekim M. Global left-ventricular function by tissue Doppler imaging in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2008 ;23:779-785.
73. Uçar T, Ileri T, Atalay S, Uysal Z, Tutar E, Ertem M. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:379-86.
74. Dilber E. Antrasisklin tedavisi alan çocuk kanser hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarının doku Doppler yöntemi kullanılarak miyokardiyal performans indeksi ile değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Tez Danışmanı: Özkutlu S, 2004.
75. Bauch M, Ester A, Kimura B, Victorica BE, Kedar A, Phillips MI. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer* 1992;69:1492–1497.