



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİNİN, ANTRASİKLİN KAYNAKLI
MİYOKARD HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ
KLİNİK ÖNEMİ**

Dr. SERRA ELİBOL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. CANAN AYABAKAN

İSTANBUL-2025



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİNİN, ANTRASİKLİN KAYNAKLI
MİYOKARD HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ
KLİNİK ÖNEMİ**

Dr. SERRA ELİBOL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. CANAN AYABAKAN

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

İstanbul-2025

Serra Elibol

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime büyük katkı sağlayan, iyi bir çocuk hekimi olmamda ve mesleğe sevgimin artmasında emeği olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın *Prof. Dr. Serap Semiz* olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimin ilk iki yılında, deneyim ve destekleriyle eğitimime katkıda bulunan Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocalarıma,

Tezimin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen ve bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Sayın *Prof. Dr. Canan Ayabakan'a*,

Tez çalışma sürecim boyunca beni destekleyen kıymetli hocalarım Sayın *Prof. Dr. Hanife Gülyüz Öztürk ve Prof. Dr. Mustafa Serteser'e*

Bu süreçte yoğun tempolarına rağmen bana zaman ayıran, her daim bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren hocalarım ve ablalarım *Doç. Dr. Ayşe Burcu Akıncı ve Doç. Dr. Fatma Demir Yenigülbüz'e*,

Akademik bilgi ve deneyimleriyle beni aydınlatan, desteklerini hayatımın her alanında hissettiğim, yaşadığım zor anlarda yanımda olan çok değerli hocalarım Sayın *Prof. Dr. Serdar Beken, Doç. Dr. Burçin Beken ve Doç. Dr. Saygın Abalı'ya*,

Tez çalışmam boyunca örneklerin ve verilerin toplanmasında özveriyle yardımcı olan Acıbadem Altunizade Hastanesi *Pediyatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi Hemşireleri ve 2B Pediyatri Kat Hemşireleri'ne*,

Çalışmanın laboratuvar sürecinde destek olan *Acıbadem Labmed Tıbbi Biyokimya Laboratuvar Ekibi ve Acıbadem Altunizade Hastanesi Biyokimya Laboratuvar Ekibi'ne*,

Asistanlık sürecinin bana kazandırdığı, beraber çalışmaktan ve öğrenmekten keyif aldığım, Acıbadem Üniversitesi ve Medipol Üniversitesi'nin çok sevgili Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan Doktorlarına, *çok değerli dostlarıma*,

Tıp Fakültesi'nin ilk gününden itibaren yollarımızın ayrılmadığı, tüm zorluklarda ve mutluluklarda beraber olduğumuz canım dostlarım, *Seda Güler Özben ve Gamze Gençol Akçay'a*

İsimlerini tek tek sayamadığım, bana verdikleri destek ve dostlukla hayatımı güzelleştiren, yanımda olduklarını her an hissettiren *kıymetli arkadaşlarıma*,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, her koşulda bana olan güvenlerini, sevgi ve desteklerini hissettiğim, iyi ki benim ailem dediğim sevgili annem *Cavidan Elibol'a*, teyzem *Nurşen Üreten'e*, abim *Taha Elibol'a*, ablam *Didem Elibol'a* ve canım yeğenim *Mila Elibol'a*

Varlığını her an yanımda hissettiğim, elini omzumdan hiç çekmeyen, her gün özlemle andığım canım babam *Fikri Elibol'a*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız.

Serra Elibol

Şubat-2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez.....	4
2.1.5. Akut Lösemilerin Sınıflandırılması.....	6
2.1.6. Akut Lösemilerde Klinik ve Laboratuvar Bulguları	12
2.1.7. ALL ve AML Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	13
2.2. ANTRASİKLİN VE TÜREVİ İLAÇLAR	14
2.3. ANTRASİKLİNLERE BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTE.....	18
2.3.1. Tanım	18
2.3.2. Antrasiklinlere Bağlı Gelişen Kardiyotoksitenin Oluşum Mekanizmaları.....	21
2.3.3. Tanı	22
2.3.4. Kardiyotoksistide Fizik Muayene ve Tanı Yöntemleri	22
2.3.5. Kardiyotoksitenin Biyokimyasal Belirteçleri	33
2.3.6. Kardiyotoksisteden Korunma.....	36
2.3.7. Kardiyotoksitenin Tedavisi.....	36
2.4. İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA).....	37
2.4.1. Tanım	37
2.4.2. İMA Oluşum Mekanizmaları	38
2.4.3. İMA Ölçüm Metodları	39
2.4.4. İMA'nın Marker Olarak Kullanılabildiği Hastalıklar	40
2.4.5. İzlem	41
3. MATERYAL VE METOT	43
4. BULGULAR.....	46

5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	74
ÖZET	76
ABSTRACT	77
KAYNAKLAR.....	78
EKLER	92



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

A	Doppler ile Ölçülen Atriyal Sistol Sırasındaki Akım/Doku Hızı
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AIEOP	İtalyan Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARNI	Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster Çalışma Grubu
BNP	B-Tipi Natriüretik Peptid
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
CEBPA	CCAAT Güçlendirici Bağlayıcı Protein Alfa
CBFA2T3- GLIS2	Çekirdek Bağlayıcı Faktör Runt Domain Alfa Alt Birimi 2 Kromozom 3'e Translokasyonu-GLIS Ailesi Çinko Parmak Proteini 2
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay (Kemilüminesans İmmünoanaliz)
CMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
cTnI	Kardiyak Troponin I
cTnT	Kardiyak Troponin T
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DTT	Ditiotreitol
E	Doppler ile Ölçülen Erken Diyastolik Akım/Doku Hızı
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi)
ERNA	Equilibrium Radionuclide Angiography (Eşzamanlı Radyonüklid Anjiografi)
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ETV6- RUNX1	ETS Varyantı 6- Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 1
FCM	Akış (flow) sitometri
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FLT3-ITD	Fms İlişkili Reseptör Tirozin Kinaz 3-İnternal Tandem Duplikasyonu
FUS/ERG	Sarkomda Füzyona Uğramış Protein/ETS-İlişkili Gen
GDF-15	Growth Differentiation Factor-15(Büyüme Farklılaşma Faktörü-15)
GLS	Global Longitudinal Strain
HTLV	İnsan T hücreli Lenfotropik Virüsleri
IKZF1	IKAROS Ailesi Çinko Parmak Proteini 1

IVS	İnterventriküler Septum
İMA	İskemi Modifiye Albümin
KF	Kısalma Fraksiyonu
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
KMT2A	Lizin Metiltransferaz 2A (Genetik belirteç)
KMT2A-AFF1	Lizin Metiltransferaz 2A-AF4/FMR2 Ailesi Üyesi 1
KT	Kemoterapi
LV	Sol Ventrikül
LVPW	Sol Ventrikül Arka Duvarı
MLL	Miks Soylu Lösemi Geni
MLL/AF4	Miks Soylu Lösemi/AF4/FMR2 Ailesi Üyesi 1
MLL/AF6	Miks Soylu Lösemi/ 6. Kromozom Kaynaklı ALL-1 Füzyon Geni
MLL/AF10	Miks Soylu Lösemi/10. Kromozom Kaynaklı ALL1 Füzyon Geni
MPI	Miyokardiyal Performans İndeksi (Tei İndeksi)
MPO	Miyeloperoksidaz
MRD	Minimal Rezidüel Hastalık
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MUGA	Multi-Gated Acquisition Scan (Çok Geçitli Görüntüleme Taraması)
NUP98/NSD1	Nükleoporin 98-Nükleer Reseptör Bağlayan SET Domain Proteinini1
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NPM1	Nükleofosmin 1
NT-proBNP	N-terminal pro B-Tipi Natriüretik Peptid
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PR	P-R Aralığı
QRS	QRS Süresi
QTc	Düzeltilmiş QT Aralığı
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RV	Sağ Ventrikül
S	Doppler ile Ölçülen Sistolik Doku Hızı
sFlt-1	Çözünür Fms-Benzeri Tirozin Kinaz-1
TAPSE	Triküspid Anüler Düzlem Sistolik Ekskursiyonu
TCF3-HLF	Transkripsiyon Faktörü 3-Hepatik Lösemi Faktörü
TCF3-PBX1	Transkripsiyon Faktörü 3- Pre-B Hücre Lösemisi Homeobox 1
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
WT1	Wilms Tümör 1

TABLolar LİSTESİ

TABLO 2.1. AKUT LÖSEMİ GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER (11)	4
TABLO 2.2. AKUT LÖSEMİLERDE MORFOLOJİK SINIFLANDIRMA (11).....	8
TABLO 2.3. B-ALL RİSK GRUPLARI (21)	10
TABLO 2.4. T-ALL RİSK GRUPLARI (21)	11
TABLO 2.5. AML RİSK GRUPLARI (22)	12
TABLO 2.6. ANTRASİKLİNLERDE DOZ DÖNÜŞÜM TABLOSU (31)	20
TABLO 2.7. KEMOTERAPİYE BAĞLI SOL VENTRİKÜL FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN GÖRÜLME SIKLIĞI (48)	20
TABLO 2.8. ANTRASİKLİN TEDAVİSİNE BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTE RİSK FAKTÖRLERİ (48)	20
TABLO 2.9. KARDİYOTOKSİSİTENİN TESPİTİ İÇİN ÖNERİLEN TANI ARAÇLARI (48).....	33
TABLO 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN DAĞILIMI	46
TABLO 4.2. HASTALARIN TANI VE RİSK GRUBU VERİLERİNİN DAĞILIMI	47
TABLO 4.3. HASTALARA UYGULANAN TEDAVİNİN DAĞILIMI.....	48
TABLO 4.4. HASTALARIN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DAĞILIMI	48
TABLO 4.5. KARDİYAK BİYOMARKIRLAR VE VİTAL BULGULARIN KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİM ANALİZİ	50
TABLO 4.6. EKO BULGULARIN KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİM ANALİZİ	53
TABLO 4.7. EKG BULGULARIN KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİM ANALİZİ	56
TABLO 4.8. İMA DÜZEYLERİ İLE ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN KORELASYON ANALİZİ	58
TABLO 4.9. TOTAL ANTRASİKLİN DOZU İLE ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN KORELASYON ANALİZİ	59
TABLO 4.10. TROPONİN DÜZEYLERİ İLE KALP TEPE ATIMI VE TANSİYON BULGULARININ KORELASYON ANALİZİ.....	60
TABLO 4.11. PRO-BNP DÜZEYLERİ İLE KALP TEPE ATIMI VE TANSİYON BULGULARININ KORELASYON ANALİZİ.....	61
TABLO 4.12. KALP TEPE ATIMI İLE EKO VE TANSİYON BULGULARININ KORELASYON ANALİZİ.....	62
TABLO 4.13. PROBNP YÜKSEKLİĞİNE GÖRE KIYASLAMALAR	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Farklılaşması (11)	5
Şekil 2.2. Doksorubisin Ve Daunorubisin Kimyasal Yapıları (31).....	15
Şekil 2.3. Doksorubisinin DNA’da İnterkalasyon Etkisi (38)	16
Şekil 2.4. Antrasiklin Kardiyotoksitesitesini Hücresel Düzeyde Açıklamak İçin Önerilen Ana Hipotezler (44)	18
Şekil 2.5. M-Mod Kısa Eksen Pozisyonunda Yapılan Ölçümler	25
Şekil 2.6. M-Mod Uzun Eksen Pozisyonunda Yapılan Ölçümler	25
Şekil 2.7. Simpson Methodu ile Ölçülen Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ve Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu.....	27
Şekil 2.8. M-Mod ile Yapılan Triküspid Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsyonu(TAPSE) Ölçümü	28
Şekil 2.9. Doku Doppler ile Mitral Lateral Anülüs Hızlarının Ölçümü	29
Şekil 2.10. Doku Doppler ile Triküspid Lateral Anülüs Hızlarının Ölçümü.....	29
Şekil 2.11. Mitral Lateral Anülüsten Ölçülen TEİ(Miyokard Performans İndeksi)	31
Şekil 2.12. Triküspid Lateral Anülüsten Ölçülen TEİ(Miyokard Performans İndeksi).....	31
Şekil 2.13. İnsan İskemi Modifiye Albüminin (İMA) Yapısı (111)	39
Şekil 2.14. Antrasiklin Kemoterapi İzleme Protokolü (56).....	42
Şekil 4.1. Deneklerin Cinsiyete Göre Dağılımı	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri içerisinde lösemiler en yaygın görülen malignitelerdir. 2018 yılı Türkiye Birleşik Veri Tabanı verilerine göre 0-14 yaş arasındaki çocuklarda kanserlerin yaklaşık %33'ünü lösemiler oluşturmaktadır. Akut lösemiler çocukluk çağında daha sık görülmektedir ve sitolojik, immunohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) olarak sınıflandırılır. Çocukluk çağında lösemilerin %75'ini ALL oluşturmaktadır (1).

Pediyatrik onkoloji hastalarında kullanılan kemoterapötik ajanlar, kanser tedavisinde büyük başarılar sağlarken, aynı zamanda önemli yan etkilere de yol açabilmektedir. Antrasiklinler, özellikle lösemi tedavisinde sıklıkla tercih edilen, oldukça etkili antitümör ilaçlardır. Ancak antrasiklinler, özellikle kardiyotoksik etkileri nedeniyle uzun dönemde başta kardiyomiyopati olmak üzere kalp sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, antrasiklin tedavisi gören pediyatrik hastaların kardiyovasküler patolojiler açısından takibi ve erken teşhisi büyük bir önem taşır. Bu kardiyak yan etkiler zamanında fark edilmezse, çocukluk çağı kanserinden sağ kalan bireylerin yaşam kalitesi ciddi anlamda etkilenebilir (2).

İskemi Modifiye Albümin (İMA) serbest oksijen radikallerinin etkisiyle albüminin yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu oluşur ve kardiyak hasarın erken göstergesi olduğu düşünülmektedir (3). İMA, antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksisiteyi erken dönemde tespit etme potansiyeli taşıyan bir biyobelirteçtir (4). Antrasiklin kardiyotoksitesinin tanı ve izleminde İMA'nın kullanımını ele alan çalışmalar genellikle yetişkin onkoloji hastalarında yapılmış olup; pediyatrik popülasyona yönelik yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. İMA'nın, pediyatrik onkoloji hastalarında, antrasiklin kaynaklı miyokard hasarını değerlendirmedeki önemi, sağkalım oranlarını ve yaşam kalitesini etkileyebilecek kritik bir konudur (5).

Bu çalışmanın amacı; akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi alan pediyatrik hastalarda antrasikline bağlı kardiyotoksitenin değerlendirilmesinde iskemi modifiye albümin düzeyinin tanısal ve prognostik

önemini, antrasiklin dozu ve kardiyotoksisite için bilinen diğer belirteçler ile iskemi modifiye albümin düzeyinin ilişkisini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Akut Lösemileri

2.1.1. Tanım

Çocukluk çağı akut lösemileri, genetik anormallik içeren hematopoetik hücrelerin kontrolsüz klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan malignitelerdir; sitolojik immunohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre iki ana türe ayrılır: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) (6). ALL, lenfositlerin olgunlaşmamış öncülleri olan lenfoblastların aşırı çoğalması sonucu ortaya çıkar ve çocukluk çağı lösemilerinin %75-80'ini oluşturan en yaygın türdür (7). AML, miyeloid hücrelerin anormal çoğalması ile ortaya çıkar ve çocukluk lösemilerinin %15-20'sini oluşturan daha nadir bir türdür (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

ABD'de, çocuklarda ALL insidansı her yıl 100,000 kişide yaklaşık 3,4'tür (9). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre değerlendirildiğinde; ALL insidansı 1-4 yaş arasında zirve yapmakta, AML ise en sık 1 yaş altındaki çocuklarda izlenmektedir. Akut lösemilerin erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10). Türkiye'deki verilere göre, çocukluk çağı lösemileri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılı raporlarına göre, Türkiye'de çocuklarda lösemi insidansı yaklaşık 1,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde lösemi insidansının kızlara oranla daha yüksek olduğu hem Türkiye hem de uluslararası verilerle desteklenmektedir.

2.1.3. Etiyoloji

Akut lösemilerin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra gebelikte annenin maruz kaldığı çeşitli risk faktörlerinin çocukluk çağı lösemilerinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (11).

Kimyasallar (özellikle AML'de benzen türevleri), ilaçlar (alkilleyici ajanların kullanımı), iyonize radyasyon, akut lösemi oluşumunda önemli rol oynar. Çevresel

etkenler arasında viral enfeksiyonların da üzerinde durulmaktadır. İnsan T hücreli lenfotropik virüsleri 1,2 (HTLV 1,2) erişkin T hücreli lösemiden, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ise çocuklarda Burkitt Lenfoma ve L3 tipi ALL'den sorumlu tutulmaktadır (11). Kromozomal anomaliler arasında Down Sendromu (trizomi 21), Fankoni Aplastik Anemisi ve Bloom Sendromu öne çıkmaktadır (11). Anne sütü ile beslenmenin riski azalttığı saptanmıştır (12). Anne ve babanın sigara ve alkol kullanımı da riski artıran faktörler arasında yer almaktadır (11, 13). Akut lösemilerin genetik ve çevresel faktörleri Tablo 2.1'de gruplandırılmıştır.

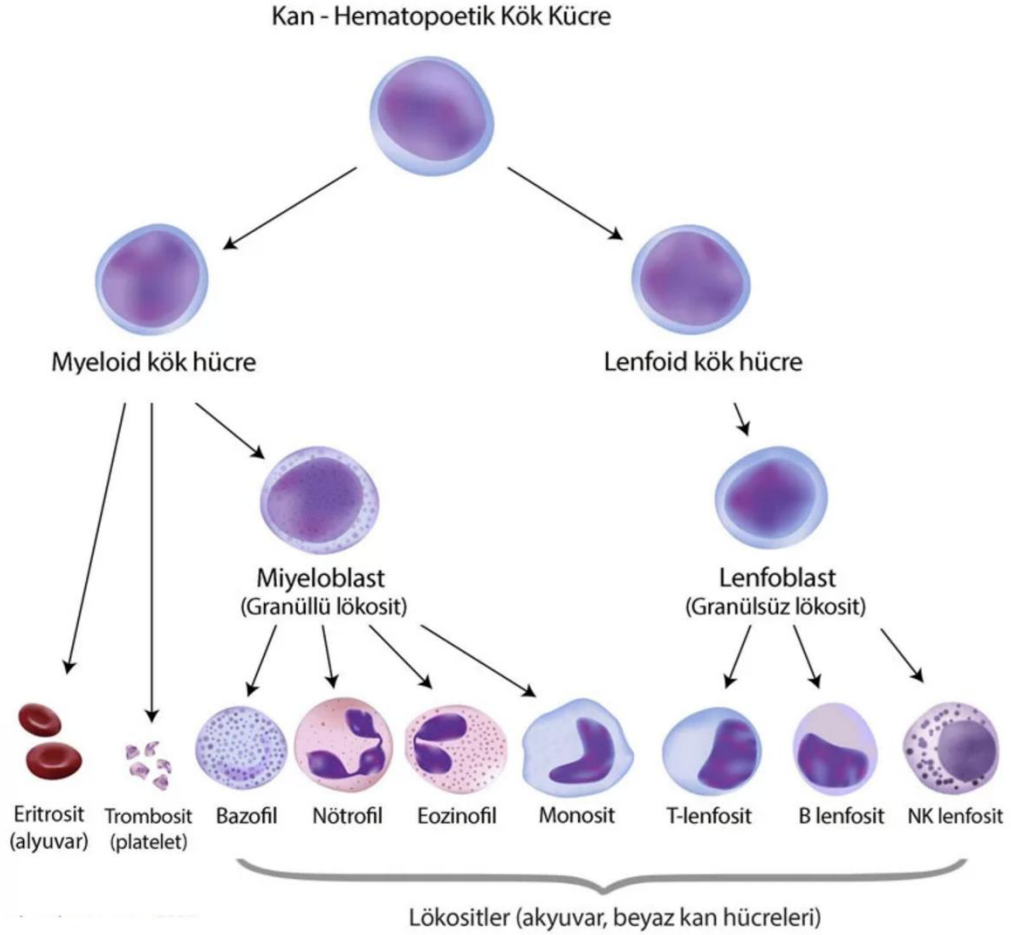
Tablo 2.1. Akut Lösemi Genetik ve Çevresel Faktörler (11)

Genetik Faktörler	Çevresel Faktörler
Down Sendromu	İyonize radyasyon
Fankoni Aplastik Anemi	İlaçlar
Bloom Sendromu	Elektromanyetik alan
Nörofibromatozis	Kimyasal maddeler
Diamond Blackfan Anemisi	Viral enfeksiyonlar
İlerlemiş anne yaşı	
Li-Fraumeni Sendromu	
Shwachman Sendromu	
Klinefelter Sendromu	
Turner Sendromu	
Ataksi Telanjiektazi	
Wiskott Aldrich Sendromu	
Ciddi Kombine İmmün Yetersizlik	
Poland Sendromu	
Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	
Kostmann Sendromu	

2.1.4. Patogenez

Normal hematopoetik hücreler, olgunlaşma ve farklılaşma süreçlerinde çeşitli genetik düzenlemelerden geçerek lenfoid ya da miyeloid hücre serilerinde T, B lenfositlere veya diğer kan hücrelerine dönüşür (Şekil 2.1). Bu süreçte meydana gelen genetik mutasyonlar veya düzenlemeler, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına

ve klonal hücre popülasyonunun artışına neden olabilir. Bu durum, hematopoetik hücrelerin olgunlaşma ve işlevlerini yerine getirme kapasitelerini kaybetmesi ile sonuçlanır ve lösemi gelişimine yol açar. Bu genetik değişiklikler, lenfoid hücrelerde meydana geldiğinde ALL, miyeloid hücrelerde gerçekleştiğinde ise AML olarak adlandırılır. Her iki türde de ortak mekanizma, normal hücresel gelişim basamaklarının bozulması ve lösemik hücrelerin kontrolsüz büyümesidir (11).



Şekil 2.1. Hematopoetik kök hücre farklılaşması (11)

Lösemi patogenezinde, mutant hücrelerin tek bir mutasyondan ziyade ardışık mutasyonlar sonucunda oluştuğu ve bu hücrelerin klonal olarak çoğalması ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kanser gelişiminin genetik temelini açıklamak için geliştirilen Knudson'un çift vuruş hipotezi (two hit) teorisi de bunu desteklemektedir. Bu teoride; ilk mutasyon kalıtsal olarak aktarılırken, ikinci mutasyon doğumdan sonra çevresel faktörlerin (enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, immün supresyon, ilaçlar gibi) etkisiyle gelişir. Bu mutasyonlar sonucunda iki önemli

olay gerçekleşir. Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı (hipometilasyon, delesyon veya mutasyon) ve proto-onkogenlerde fonksiyon kazanımı (mutasyon, amplifikasyon, translokasyon) olur (14). Apoptoza karşı direnç kazanan mutant hücreler; farklılaşma yeteneğini kaybetmiş ancak çoğalma yeteneğini koruyan lösemik klon haline gelir. Klonal hücreler sürekli çoğalarak kemik iliği ve diğer organları istila eder, böylece lösemi klinik olarak belirgin hale gelir. Genellikle lösemi ilk olarak kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır; nadiren lösemi organlarda başlayıp daha sonra kemik iliğini etkileyebilir (ekstramedüller başlangıç) (15).

2.1.5. Akut Lösemilerin Sınıflandırılması

En eski sınıflamalar, lösemik hücrelerin morfolojik özelliklerine ve histokimyasal boyama yöntemleriyle elde edilen bulgulara dayanarak yapılmıştır. Çocukluk çağı lösemileri, hücrelerin olgunlaşma derecesi ve hastalığın klinik seyri dikkate alınarak akut (%97) ve kronik (%3) olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır. Akut ve kronik ayrımı, hastalığın seyri ile ilişkili olup, akut lösemi daha hızlı ilerlerken, kronik lösemi daha yavaş ilerler (11). Akut lösemide immatür hematopoetik öncül hücrelerin klonal çoğalması, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının çoğalması söz konusudur. Yaşamın ilk dört haftasında tanı alan lösemiye ise konjenital lösemi adı verilir (16). Akut lösemilerin tanısı, lösemik hücrelerin morfolojik, sitogenetik ve immünofenotipik olarak incelenmesi ile konulur. Eğer olgunlaşma bloğu lenfosit gelişim basamağında söz konusu ise (lenfoblast, pro-B/T, pre-B/T, olgun B/T lenfositleri ve natural killer) hastalık ALL, miyeloid gelişim basamağındaysa (miyeloblast, promiyelosit, monoblast, eritroblast, megakaryoblast, vb.) hastalık AML olarak adlandırılmaktadır (17). İmmünofenotiplendirme; akım (flow) sitometrisi kullanılarak blastın gelişim aşamasında hangi hücreden köken aldığını saptamaya yarayan yöntemdir. Lenfoid ve miyeloid hücrelerin yüzeyinde yer alan belirteçler immünofenotiplendirme ve akım sitometrisi yapmaya olanak sağlamaktadır ve %90'dan fazla hastada bu şekilde ALL, AML ayrımı yapılabilmektedir (18, 19).

2.1.5.1. Morfolojik Sınıflandırma: İlk olarak 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlar tarafından yapılan çalışmalarda; periferik yaymalar ve kemik iliği aspirasyon materyallerinde ALL hücreleri incelenmiş ve hücre büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi gibi morfolojik özelliklerine

göre gruplara ayrılmıştır. Bu sınıflama, "French, American, British" kelimelerinin baş harflerinden oluşturularak FAB klasifikasyonu olarak adlandırılır ve 1981 yılında gözlemciler arasındaki farklı yorumlamaları azaltmak amacıyla modifiye edilmiştir. FAB sınıflandırması lenfoblastları üç gruba ayırmaktadır. Çocukluk çağı ALL'nin %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine uymaktadır.

- **FAB L1:** Hücreler küçük ve homojendir. Çekirdekler genellikle düz konturludur, çekirdekçikler silik ve çoğunlukla görülmez. Sitoplazma dar ve hafif bazofiliktir. Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %80'i bu grupta yer alır.
- **FAB L2:** Hücreler büyük ve heterojendir. Çekirdek konturları sıklıkla düzensiz ve çentiklidir. Çekirdekçikler belirgindir ve bir veya birden fazla sayıdadır. Sitoplazma geniştir. Vakaların %15'i bu gruptadır, genellikle erişkinlerde daha sık görülür.
- **FAB L3:** Hücreler büyük ve homojendir. Çekirdekleri oval veya yuvarlaktır, konturları düzenlidir. Çekirdekçikleri bir veya birden fazla vezikül içerir. Sitoplazma geniş, koyu bazofilik ve belirgin vakuelleri vardır. Bu hücreler Burkitt lenfomanın lösemik formu olarak bilinir(11). Akut lösemilerde FAB sınıflaması Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

FAB sınıflandırmasında AML'ler hücrelerin matürasyonuna ve diferansiyasyon göre sekiz gruba ayrılır(11). FAB sınıflamasına göre AML'nin alt grupları Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Akut Lösemilerde Morfolojik Sınıflandırma (11)

Sınıf	Alt Tür	Yüzde (%)	Morfoloji
ALL	L1	85	Hücre boyutu küçük, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, nükleolus görülmez
ALL	L2	14	Hücre boyutu büyük, nükleus/sitoplazma oranı düşük, nükleoluslar belirgin
ALL	L3	1	Hücre boyutu büyük, homojen, derin bazofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuol
AML	M0	2	Az diferansiye AML, blastlar myeloid seri antijenlerini içerir.
AML	M1	2	Diferansiyasyon göstermeyen AML; son derece immatür myeloblastlar baskın
AML	M2	3	Diferansiyasyon gösteren AML; myeloblast ve promyeloblastlar baskın
AML	M3	8	Akut promyelositik lösemi; çok sayıda hipergranüler promyelositler
AML	M4	2	Akut myelomonositik lösemi; myelositik ve monositik diferansiyasyon belirgin
AML	M5	1	Akut monositik lösemi; monoblastlar ve promonositler baskın
AML	M6	5	Akut eritrolösemi; multinükleer megaloblastoid eritroblastlar baskın
AML	M7	5	Akut megakaryositik lösemi; megakaryositik seriye ait blastlar baskın

2.1.5.2. İmmünolojik Sınıflandırma: Akut lenfoblastik löseminin immünolojik sınıflandırması; B ve T lenfositlerin yüzeylerinde ve sitoplazmalarında bulunan küme ayırım belirteçleri “Cluster of Differentiation” (CD) antijenlerine dayanarak yapılır. CD belirteçleri bağışıklık sistemindeki hücrelerin yüzeyinde bulunan ve hücrelerin farklılaşmasını, işlevlerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini belirleyen proteinlerdir. Bu proteinler akım sitometrisi yöntemiyle belirlenir. B hücre immünofenotipinde CD19, CD79a ve sitoplazmik CD22 belirteçlerinin en az ikisinin ekspresyonu görülürken, T hücre veya miyeloid hücre belirteçleri eksprese edilmez. ALL'nin önemli bir belirteci de CALLA (Common Leukemia Associated Antigen) yaygın lenfoblastik lösemi antijeni olarak adlandırılan CD10 antijenidir. Vakaların %80'i bu antijeni taşır. T hücre

immünofenotipinde ise CD3, CD7 ve CD2 antijenleri başlıca eksprese edilen belirteçlerdir (20).

İmmünolojik olarak ALL, B hücreli ve T hücreli olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

A. B hücreli ALL: Bu grup dört alt başlıkta incelenir:

- **Pro-B ALL:** CD10 antijeni taşımaz ve diğer gruplara göre yaşam beklentisi düşüktür.
- **Common ALL:** Çocukluk çağı ALL tanılarının yaklaşık %65'ini oluşturur. Lökosit sayısı genellikle düşüktür ve hiperdiploidi ile birlikteliği sıktır.
- **Pre-B hücreli ALL:** Beyaz küre sayısı yüksektir ve sıklıkla t(1;19) kromozom anomalisi görülür. Merkezi sinir sistemi ve kemik iliğinde nüks riski yüksek olup, sağkalım süresi kısadır.
- **Matür B hücreli ALL:** Morfolojik olarak L3 özelliklerini taşır. Burkitt lenfoma ile ilişkili kromozom translokasyonları [t (2;8), t (8;14), t (8;22)] görülür (20).

B. T hücreli ALL: Bu grup, çocukluk ve yetişkin döneminde görülen ALL vakalarının %15-20'sini oluşturur. 1 yaşından küçüklerde nadirdir ve genellikle erkeklerde görülür. Vakaların %50-60'ında mediastinal kitle saptanır. T hücreli ALL'de merkezi sinir sistemi ve ekstramedüller tutulum daha sık olup, olaysız sağkalım oranı diğer türlere göre daha düşüktür (20).

ALL tanılı hastalarda risk grupları belirlenirken; AIEOP-BFM 2017 ALL (İtalyan Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği-Berlin Frankfurt Münster Onkoloji Çalışma grubu) risk kriterleri kullanılmıştır. Yüksek risk grubuna dahil edilen hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar, 33. gün ve 78. günde kemik iliğinde bakılan minimal rezidüel hastalık (MRD) seviyeleri ve genetik analizler göz önüne alınarak, bazı hastalar çok yüksek risk grubuna geçirilebilir. AIEOP-BFM ALL 2017 protokolünde risk grubunun; tedavi şemasının belirlenmesinde önemli bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (21). ALL'lerde risk grupları Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. B-ALL Risk Grupları (21)

pB-ALL (veya bilinmeyen immunfenotip) Risk Grupları
Yüksek Risk • <1 yaş ve herhangi bir KMT2A yeniden düzenlemesi • 33. günde tam remisyon sağlanamaması • IKZF1 mutasyonu ve 33. günde PCR-MRD pozitif veya belirsiz, ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 veya KMT2A dışında KMT2A-AFF1 pozitifliği olmaması • Hipodiploidi (<45 kromozom) • TCF3-HLF pozitifliği • KMT2A-AFF1 pozitifliği • Kemik iliğinde 15. gündeki akış sitometrisinde FCM-MRD $\geq$%10 olması ve ETV6-RUNX1 pozitif olmaması • 33. gün kemik iliği MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ olması ve 78. gün kemik iliği PCR-MRD $< 5 \times 10^{-4}$ seviyesinde pozitif olması • 78. gün kemik iliğinde PCR-MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ olması
Orta Risk • Yüksek risk ve standart risk kriterleri olmaması
Standart Risk • Yüksek risk kriteri olmaması • 33. günde PCR-MRD tüm araştırılan markerlar için negatif ve en az bir marker için $\geq 10^{-4}$ aralığında kantitatif sonuç veya • 33. günde belirsiz PCR-MRD sonucu ve 78. günde PCR-MRD negatif ve 15. günde kemik iliğinde FCM-MRD $< 0,1$

*KMT2A: Lizin Metiltransferaz 2A, IKZF1: IKAROS Ailesi Çinko Parmak Proteini 1, ETV6-RUNX1: ETS Varyantı 6- Runt ilişkili Transkripsiyon Faktörü 1, TCF3-PBX1: Transkripsiyon Faktörü 3- Pre-B Hücre Lösemisi Homeobox 1, KMT2A-AFF1: Lizin Metiltransferaz 2A-AF4/FMR2 Ailesi Üyesi 1, TCF3-HLF: Transkripsiyon Faktörü 3-Hepatik Lösemi Faktörü, MRD: Minimal rezidüel hastalık, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FCM: Akış (flow) sitometri

Tablo 2.4. T-ALL Risk Grupları (21)

T-ALL Risk Grupları
Yüksek Risk • 33. günde tam remisyon olmaması veya • 15. günde kemik iliğinde FCM-MRD $\geq$ %10 veya • Prednizone kötü yanıt veya • 78. günde PCR-MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$
Yüksek Risk Dışı • Yüksek risk kriterlerini taşımama
Erken Standart Risk • 33. günde tam remisyon ve • 15. günde kemik iliğinde FCM-MRD $<$ %10 ve • Prednizone iyi yanıt ve • 33. günde PCR-MRD, araştırılan tüm markerlar için negatif ve en az bir marker için $\leq 10^{-4}$ kantitatif aralıkta veya • 33. günde belirsiz PCR-MRD sonucu ve 15. günde kemik iliğinde FCM-MRD $<$ %0,1

*MRD: Minimal rezidüel hastalık, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FCM: Akış (flow) sitometri

AML-BFM 2019 protokolüne göre risk grupları, sitogenetik ve moleküler genetik özelliklere göre: standart, orta ve yüksek risk olmak üzere üçe ayrılır (Tablo2.5). Uygulanacak tedavi protokolleri hastaların risk grubuna göre belirlenmektedir. Eğer sitogenetik/moleküler genetik sonuçları eksikse, hastalar orta risk grubu olarak tedavi edilir. Ayrıca, hastaların ilk (28. gün) ve ikinci (56. gün) indüksiyon sonrası tedavi yanıtları morfolojik ve immünofenotipleme ile değerlendirilerek; yeniden risk sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (22).

Tablo 2.5. AML Risk Grupları (22)

AML Risk Grupları
Yüksek Risk • Kromozom 12p anomalileri/t(2;12) • Monozomi 5/5q- • WT1 mutasyonu ve FLT3-ITD • Monozomi 7 (olumlu prognoz/MLL anomalileri ile birlikte olmayan) • t(4;11)(q21;q23); MLL/AF4 • t(5;11)(q35.3;p15); NUP98/NSD1 • t(6;11)(q27;q23); MLL/AF6 • t(10;11)(p12;q23); MLL/AF10 • t(6;9)(p23;q34) • t(7;12)(q36;p13) • t(9;22)(q34;q11) • Kompleks karyotip (en az bir yapısal anomali içeren üç veya daha fazla anomali, olumlu genetik değişiklikler veya MLL yeniden düzenlemesi olmadan) • inv(3)(q21q26.2) / t(3;3)(q21;q26.2) • t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG • inv(16)(p13.3q24.3); CBFA2T3-GLIS2
Orta Risk • Standart risk grubuna veya yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm de-novo AML hastaları.
Standart Risk • Inv(16)(p13.1q22) • t(16;16)(p13;q22) • t(8;21)(q22;q22) • t(1;11)(q21;q23) • Normal karyotip ve NPM1 mutasyonu • Normal karyotip ve CEBPA (çift mutasyon)

*WT1: Wilms Tümör 1, FLT3-ITD: Fms ilişkili Reseptör Tirozin Kinaz 3-İnternal Tandem Duplikasyonu, MLL: Miks Soylu Lösemi Geni, MLL/AF4: Miks Soylu Lösemi/AF4/FMR2 Ailesi Üyesi 1, NUP98/NSD1: Nükleoporin 98-Nükleer Reseptör Bağlayan SET Domain Proteini 1, MLL/AF6: Miks Soylu Lösemi/ 6. Kromozom Kaynaklı ALL-1 Füzyon Geni, MLL/AF10: Miks Soylu Lösemi/10. Kromozom Kaynaklı ALL1 Füzyon Geni, FUS/ERG: Sarkomda Füzyona Uğramış Protein/ETS-İlişkili Gen, CBFA2T3-GLIS2: Çekirdek Bağlayıcı Faktör Runt Domain Alfa Alt Birimi 2, Kromozom 3'e Translokasyonu-GLIS Ailesi Çinko Parmak Proteini 2, NPM1: Nükleofosmin 1, CEBPA: CCAAT Güçlendirici Bağlayıcı Protein Alfa

2.1.6. Akut Lösemilerde Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerin başlangıç semptomları, kemik iliği yetmezliğinin derecesine ve hastalığın ekstramedüller yayılımına bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Hastalar

rutin muayene sırasında asemptomatik olarak saptanabileceği gibi; kanama, solunum sıkıntısı, organ yetmezliği gibi ciddi klinik tabloyla da tanı alabilir. Yaygın semptomlar arasında ateş, halsizlik, kemik ağrısı ve kilo kaybı bulunur (23). Ateş, lösemili hastalarda doğrudan hastalığa ya da enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. Anemi genellikle halsizlik, iştahsızlık, solukluk ve yorgunluk gibi belirtilerle kendini gösterirken, trombositopeni peteşi, purpura, morarma ve mukozal yüzeylerden kanama ile karakterizedir. Kemik ağrısı, akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının yaklaşık %25'inde görülür ve lösemik hücrelerin periostu invazyonu, kemik infarktı ya da kemik iliği kavitesinin blastlarla dolması nedeniyle oluşabilir. Bu kemik hassasiyeti genellikle uzun kemiklerde ve sternumda belirgindir (24). AML'de hastaların çoğunda kemik iliği ve ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı bulgular ön planda görülmektedir; anemi, lökopeni, trombositopeni sıktır (17).

Lösemi şüphesi olan bir hastada yapılması gereken ilk testler tam kan sayımı ve periferik kan yaymasıdır. Çoğu vakada normokrom normositer anemi görülür ve retikülosit sayısı genellikle normaldir. Beyaz küre sayısı normal, düşük veya artmış olabilir. Ancak mutlak nötrofil sayısı çoğunlukla azalmıştır. Vakaların yaklaşık %50'sinde lökosit sayısı artmış olup, %20'sinde bu sayı 50.000/mm³'ün üzerindedir. %25 olguda ise lökopeni saptanır. Trombositopeni genellikle tanı anında mevcuttur, ancak trombosit sayısı 20.000/mm³'ün altına düşmedikçe ciddi kanamalar nadir görülür. Periferik kan yaymasında blastlar, tanı için önemli bir bulgudur. Lösemi tanısını kesinleştirmek için kemik iliği aspirasyonu gereklidir. Kemik iliğinde blastların %5'in üzerinde olması patolojik kabul edilir ve kesin tanı için %20 ve üzeri blast bulunması gereklidir. Kemik iliğinde %20'den fazla blast görüldüğünde, hücre tipini belirlemek amacıyla immünofenotiplendirme, sitogenetik ve moleküler analizler yapılır (24).

2.1.7. ALL ve AML Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Akut lenfoblastik lösemi'de hastalığın fenotipik özelliklerine, genotipine ve risk grubuna göre farklı tedaviler gerekir. İmmunolojik, moleküler ve sitogenetik incelemelerin sonuçları ve tedaviye erken yanıt değerlendirilerek hastaya uygun tedavi protokolü belirlenmelidir. Güncel ALL tedavi protokolleri; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon tedavisi, reindüksiyon, idame tedavisi ve santral sinir sistemi

profilaksisi olmak üzere dört ana fazdan oluşmaktadır (23). Son yıllarda uygulanan protokoller sonucunda olguların %95'i indüksiyon tedavisi sonunda tam remisyona girmektedir; 5 yıllık sağ kalım oranları da %90'a ulaşmıştır (25).

Akut miyeloid lösemi tedavisi, ALL'ye göre daha zorlu ve yoğun kemoterapi gerektirmektedir. Tedavideki ana hedef, tam remisyonun sağlanması ve bu remisyonun korunmasıdır. Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sayesinde %90'a varan tam remisyon oranlarına ulaşılabilir, risk gruplarına göre değişmekle birlikte 5 yıllık genel sağkalım oranı ise %60'lar civarındadır (26).

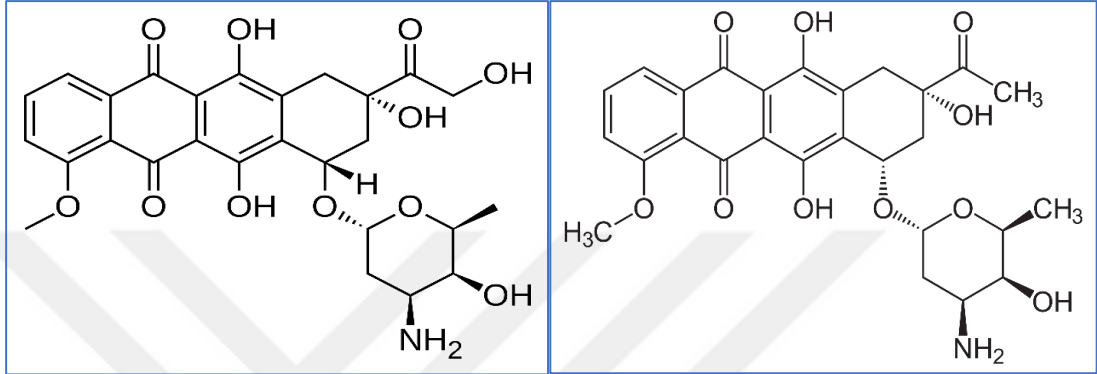
Akut lenfoblastik lösemi ve AML tedavisinde birçok kemoterapötik ilaç kullanılmaktadır. ALL tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında antrasiklinler, vinkristine, L-asparaginase, kortikosteroidler, metotreksat ve sitarabin bulunur. AML tedavisinde ise antrasiklinler, etoposid, sitarabin ve tioguanin sıkça kullanılır. Bu ilaçlar, remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon evrelerinde hastalığın kontrol altına alınmasına ve sağkalım oranlarının artırılmasına yardımcı olur (27, 28). Hastalar, genetik özellikleri ve tedaviye yanıtlarına göre standart risk, orta risk ve yüksek riskli gruplara ayrılır. AML de yüksek risk grubundaki hastalara kök hücre nakli yapılma endikasyonu vardır. Ancak ALL'de ise tedavi yanıtlarının yetersiz olduğu "çok yüksek risk grubu" denilen hasta grubuna kök hücre nakli yapılır (26).

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olan vakalarda, beyin-omurilik sıvısı (BOS) analizleri normale dönene kadar haftalık intratekal kemoterapi uygulanır. 4 yaşın üzerindeki ALL tanılı hastalara, 1.5 yaş üzerindeki AML tanılı hastalara kraniyal radyoterapi uygulanabilir. Küçük yaş grubundaki çocuklarda ise radyoterapi uygulanmaz, bu durumda sitarabin, methotreksat veya steroid intratekal olarak 4-6 haftada bir uygulanır (26, 29).

2.2. Antrasiklin ve Türevi İlaçlar

Antrasiklinler, ilk olarak 1939 yılında Krassilnikov ve Korenyako tarafından antibiyotik olarak tanımlanmıştır. 1963 yılında ise Brockmann, antrasiklinlerin kimyasal yapısını açıkça ortaya koymuştur (30). Adriyatik Denizi yakınlarında bulunan *Streptomyces peuceitus* türünden elde edilen antrasiklinler, çocukluk çağı

kanserlerinde ve solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antitümör ilaçlardır. Etkilerini DNA'ya interkalasyon yaparak ve topoizomerez II enzimini baskılayarak gösterirler. Bu baskılama, DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu durdurarak hücre ölümüne yol açar. Bu ilaçların yapısı, bir şekere bağlı olan tetrasiklik halkadan oluşur. Ayrıca, bitişik halkalarda elektron alıp vermeye izin veren kinon ve hidrokinon grupları bulunur (31).



Şekil 2.2. Doksorubisin ve daunorubisin kimyasal yapıları (31)

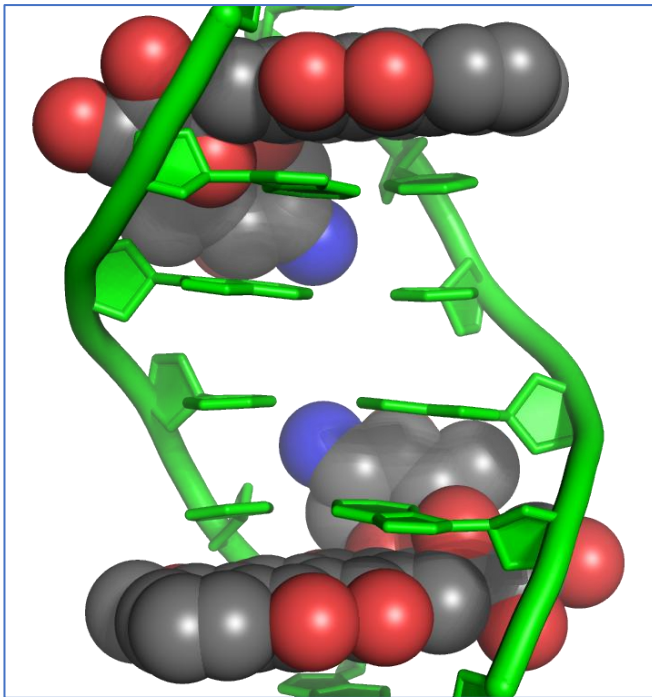
Doksorubisin, Daunorubisin, İdarubisin, Mitoksantron ve Epirubisin, yaygın olarak kullanılan antrasiklinler arasında yer alır. Bu ajanlar, bugüne kadar geliştirilen en etkili antikanser ilaçları arasında sayılmaktadır. Özellikle çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptirler. Tedavi sonrası hayatta kalan çocukluk çağı kanseri hastalarının %50-%60'ı, bir antrasiklin rejimi ile tedavi edilmiştir (32).

Yan etkileri arasında kardiyotoksisite, kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma, saç dökülmesi, mukozit ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir (33).

2.2.1.Doksorubisin: Diğer adıyla Adriamisin, 1974 yılında FDA tarafından antitümör ajan olarak onaylanmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesinde yer almaktadır. *Streptomyces peucetius*'den elde edilir ve antrakınon, kromofor ve aminoglikozidleri içeren 4 halkadan oluşur. Yapısal olarak Daunorubisinden farkı C14 pozisyonundaki hidroksil halkasıdır ancak Daunorubisin'e göre çok daha geniş bir antitümör etkinlik spektrumuna sahiptir (31). Akut lösemi, sarkomlar, meme kanseri, over kanseri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri, mezotelyoma, tiroid kanseri ve prostat kanseri gibi birçok

kanser türünde kullanılır. Plazmada Doksorubisin'in %50 - 85'i plazma proteinlerine bağlanırken, metabolitleri arasında doksorubisinol (aktif), doksorubisinon (inaktif) ve 7-deoksidoksorubisinon (inaktif) bulunur (33, 34). İlacın eliminasyonu öncelikle safra yoluyla olur ve minimal renal eliminasyon gözlenir. Doksorubisin, hidrofilik yapısı nedeniyle plazmadan hızla temizlenir ve dakikalar içinde dokularda birikmeye başlar (35).

Doksorubisin'in antitümör etkisi, esas olarak bir DNA interkalatörü olarak çalışması, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve hücre membranının lipid peroksidasyonu yoluyla hücresel hasar oluşturmaktır. Doksorubisin, DNA'nın enzimatik çentiklenme aktivitesi sırasında topoizomerez 2 (Top2)'yi yakalayarak DNA çift sarmal kopmalarına neden olur (Şekil 2.3). DNA hasarına karşı p53'ün artmış ekspresyonu ile hücre ölümü tetiklenir (36). Doksorubisin, DNA interkalasyonu ve DNA polimeraz aktivitesini baskılamadan bağımsız olarak, DNA biyosentezini engelleme kapasitesine sahiptir. DNA topoizomerezları, DNA'nın replikasyonu, transkripsiyonu ve rekombinasyonu sırasında zincirlerin çözülmesinde ve yeniden sarılmasında kritik rol oynar. DNA sarmalında tek veya çift sarmallı bir kırılma oluşturan iki ana Topoizomerez türü vardır: Tip I izomerez tek sarmallı kopmaya neden olurken, Tip II izomerez DNA sarmalının her iki sarmalını keser (37).



Şekil 2.3. Doksorubisinin DNA'da İnterkalasyon Etkisi (38)

2.2.2.Daunorubisin: İlk kez *Streptomyces peucetius*'den izole edilmiş olup, 1950'lerde antibiyotik olarak, 1960'larda ise kemoterapötik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Doksorubisin, Daunorubisin'den sadece tek bir hidroksil grubu ile farklılık gösterir. Bu durum daunorubisinin daha az polar, daha fazla yağda çözünür özellikte olmasına ve böylece hücre içi metabolitlerinin (daunorubisinol) konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Daunorubisinin aktivitesi, kardiyak etkileri, demir ve bakıra olan afinitesi Doksorubisine benzerdir. Daunorubisin'in eliminasyonu safra yoluyla gerçekleşir ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması büyük önem taşır.

2.2.3.Epirubisin: Doksorubisin'in bir stereoizomeridir. Epirubisin, amino şekerde 4'-epi analogunun yer değiştirmesi ile oluşan Doksorubisinin yarı sentetik türevidir (39). Doksorubisin'e kıyasla daha yüksek bir dağılım hacmine ve daha uzun yarı ömre sahiptir (40). Epirubisin ve lipozomal Doksorubisin gibi modifiye edilmiş Doksorubisin analogları, geleneksel Doksorubisin'e göre nispeten daha az kardiyotoksikite gösterir (41).

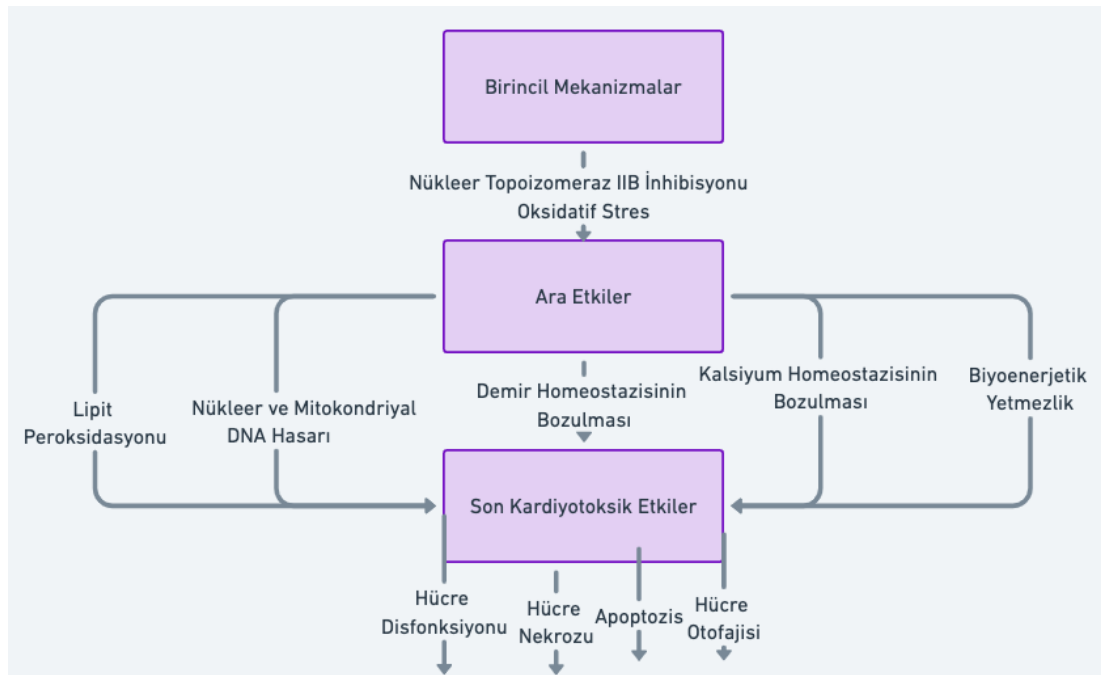
2.2.4.Idarubisin: Antrasiklin grubu kemoterapötik ajanlardan biridir ve genellikle AML ve ALL tedavisinde kullanılır. Doksorubisin ve daunorubisin ile kimyasal olarak benzerdir, ancak idarubisin, bu ajanlardan daha lipofilik olduğu için hücre zarından daha kolay geçer ve bu nedenle daha etkili olabilir. Aynı zamanda idarubisin, doksorubisin ve daunorubisin'e göre daha az kardiyotoksik olma potansiyeline sahiptir (31).

2.2.5.Mitoksantron: Mitoksantron, yapısal olarak diğer antrasiklinlere benzeyen, ancak daha düşük kardiyotoksikite sahip bir antineoplastik ajandır. Bu ilaç, özellikle AML, lenfoma, prostat ve meme kanseri gibi hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (42).

2.3. Antrasiklinlere Bağlı Gelişen Kardiyotoksisite

2.3.1. Tanım

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite, bu kemoterapötik ajanların kardiyak dokuda oluşturduğu hasarlar sonucu gelişir. Genellikle sol ventrikül disfonksiyonu, azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kardiyomiyopati ile kendini gösterir. Kardiyotoksisite akut ve kronik olarak iki dönemde görülebilir. Akut antrasiklin toksisitesi, tedaviden birkaç gün veya hafta içinde ortaya çıkar ve aritmiler, hipotansiyon, miyokardit veya perikardit gibi geçici kardiyak semptomlarla kendini gösterir; genellikle geri dönüşlüdür ve kemoterapi tedavisi kesildiğinde düzelir. Kronik antrasiklin toksisitesi ise tedaviden aylar veya yıllar sonra gelişir ve kalıcı kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, sol ventrikül disfonksiyonu gibi ciddi kardiyak sorunlarla karakterizedir. Kronik form genellikle geri dönüşsüzdür (31). Antrasiklinler hücre üzerinde birden fazla etki mekanizmasına sahiptir; başlıca topoizomerez 2 enzim inhibisyonu, DNA interkalasyonu, direk membran etkisi, apoptoz indüksiyonu, reaktif oksijen radikalleri yoluyla DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu olarak özetlenebilir (Şekil 2.4) (43).



Şekil 2.4. Antrasiklin Kardiyotoksisitesini Hücresel Düzeyde Açıklamak İçin Önerilen Ana Hipotezler (44)

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteyle ilgili en sık kabul gören mekanizma oksidatif stres hipotezidir. Bu hipotezde; hücre membranındaki iyon transportunun etkileneşmesiyle negatif iyon dengesinin bozulduğu, hücre içi reaktif oksijen moleküllerinin arttığı ve hücre zarı lipid peroksidasyonunun kardiyomiyosit hasarına sebep olduğu öne sürölmektedir (45). Kapsamlı çalışmalara rağmen bazı etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiyolipinin antrasiklinlere karşı yüksek afiniteye sahip olduğu bilinmektedir. Kardiyomiyositlerde bulunan mitokondriler yüksek düzeyde kardiyolipin içerdieği için antrasiklinlerin hücre içine pasif geçişleri ve kardiyomiyositlerde birikimleri diğer hücrelere oranla daha fazladır. Bununla birlikte kardiyomiyositlerin antrasiklinler tarafından oluşturulan serbest radikalleri temizleme yeteneği daha az olduğu için kalp diğer sistemlere göre antrasiklin toksisitesine daha hassastır (46).

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite riskinin kümülatif dozun artmasıyla birlikte arttığı ve kardiyak hasar oluşmaya başladığı bilinmektedir (47). Farklı antrasiklinler için kümülatif doz, doksorubisin referans ilaç kabul edilerek ve molekülün biyoyararlanım ve kardiyotoksisite derecesine göre belirli katsayılar kullanılarak hesaplanır (Tablo 2.6).

Doza bağlı sol ventiköl fonksiyon bozukluğunun görölme sıklığı Tablo 2.7’de görölmektedir (48). Ancak yapılan son çalışmalarda düşük dozlarda da kardiyotoksisite gelişebildiği izlenmiştir. Bu bulgular antrasiklinin güvenli doz aralığının olmadığını düşöndürmektedir (49-51). Kümülatif dozun yanı sıra risk faktörleri arasında endokrinopatiler, enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, obezite ve metabolik hastalıklar, pulmoner hastalık, kas-iskelet sistemi hastalıkları, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, genetik yatkınlık gibi durumlar da bulunmaktadır. Ayrıca kız çocuklarında kardiyotoksisite riski daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2.8) (52). Antrasiklin tedavisine bağlı diğer kardiyotoksisite risk faktörleri Tablo 2.8’de sunulmuştur.

Tablo 2.6. Antrasiklinlerde Doz Dönüşüm Tablosu (31)

İlaç	Katsayı (Doksorubisin Eşdeğeri)	Notlar
Doksorubisin	1.0	Referans ilaç
Daunorubisin	0.833	Daha az kardiyotoksik
Epirubisin	0.67	Düşük kardiyotoksikite
Idarubisin	5.0	Oral biyoyararlanımı farklı
Mitoksantron	4.0	Kardiyotoksikite daha az

Tablo 2.7. Kemoterapiye Bağlı Sol Ventrikül Fonksiyon Bozukluğunun Görülme Sıklığı (48)

Antrasiklin Türü	Kümülatif Doz (mg/m ²)	Sol Ventrikül Fonksiyon Bozukluğu Görülme Sıklığı (%)
Doksorubisin	<300	5%
	300-450	26%
	>450	48%
Daunorubisin	<600	%5-10
	>600	%25-35
Epirubisin	<900	3%
	>900	20%
Mitoksantrone	<140	%2-5
	>140	%15-20

Tablo 2.8. Antrasiklin Tedavisine Bağlı Kardiyotoksikite Risk Faktörleri (48)

Kümülatif doz
Kadın cinsiyet
Yaş (>65 yaş, pediatrik popülasyon)
Böbrek yetmezliği
Aynı ve/veya daha önce kalbi de içine alan anatomik bölgeye radyoterapi uygulanması
Eşlik eden kemoterapi (alkilleyici ve/veya antimitotik özellikteki ajanlar)
Tedavi öncesi mevcut kalp hastalıkları
Önceden var olan durumlar (örn: diyabet, hipertansiyon)
Daha önce geçirilen diğer tedaviler
Atrial hipertansiyon
Genetik faktörler

2.3.2. Antrasiklinlere Bağlı Gelişen Kardiyotoksisitenin Oluşum Mekanizmaları

Serbest Radikal Üretimi; Antrasiklinler, kalp hücrelerinde serbest radikallerin (özellikle süperoksit ve hidrojen peroksit) üretimini artırır. Bu serbest radikaller, hücrelerde oksidatif stres yaratır ve hücre duvarı ve hücre içindeki lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vererek hücre ölümüne neden olabilir. Oksidatif stres, kalp kası hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel bozulmasına yol açar.

Topoisomerez II Enzimi Üzerindeki Etki; Antrasiklinler, DNA'nın replikasyonu ve onarımı için önemli bir enzim olan topoisomerez II enzimi üzerinde etkili olur. Antrasiklinler, bu enzimi bağlayarak DNA'nın kesilmesine ve yeniden birleştirilmesine engel olur, bu da DNA hasarına yol açar. Bu mekanizma, hücre ölümüne ve kalp kası hücrelerinin hasar görmesine neden olabilir.

Mitokondriyal Disfonksiyon; Antrasiklinler, kalp hücrelerindeki hücre enerjisinden sorumlu olan mitokondriyal fonksiyonları bozar. Miyositlerde mitokondri sayısı fazladır. Antrasiklinler, mitokondriyal zarları hasara uğratar ve ATP üretimini engeller. Bu da kalp hücrelerinin enerji eksikliğine bağlı fonksiyonlarını kaybetmelerine yol açar.

Apoptoz (Hücre Ölümü); Serbest radikal üretimi ve oksidatif stresin etkisiyle, kalp kası hücrelerinde apoptoz meydana gelir. Apoptoz, kardiyomiyopatinin gelişimine yol açan önemli bir süreçtir, çünkü kalp kası hücrelerinin kaybı, kalbin pompalama fonksiyonunun bozulmasına neden olur.

Kalsiyum Düzensizliği; Antrasiklinler, kalp hücrelerinde kalsiyum dengesini bozar. Kalsiyum, kalp kası hücrelerinde kasılma ve gevşeme için gerekli olan önemli bir iyondur. Kalsiyum birikimi, hücre içinde toksik etkilere yol açabilir ve hücre ölümüne neden olabilir.

Vasküler Hasar ve İnflamasyon; Antrasiklinlerin, koroner arterlerde inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu yaparak miyokard oksijen sunumunu olumsuz etkiler. Bu durum kardiyak fonksiyonların daha da kötüleşmesine neden olur.

Genetik Yatkınlık; Bazı bireyler, genetik olarak antrasiklinlere karşı daha duyarlı olabilirler. Bu durum tedavi sırasında kardiyomiyopati gelişme riskini artırabilir. Örneğin, bazı genetik varyasyonlar, antrasiklinlerin oluşturduğu oksidatif strese karşı daha az dirençli olmayı veya kalp hücrelerinde daha fazla hasar oluşmasına neden olabilir (53).

2.3.3. Tanı

Antrasiklin kardiyotoksitesinin tek ve kesin bir tanı testi yoktur. Tanıda klinik bulgular, biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri bir arada kullanılır ve kritik öneme sahiptirler.

2.3.3.1.Klinik Bulgular: Dispne, çabuk yorulma ve periferik ödem gibi konjestif kalp yetmezliği semptomları yaygın olarak görülür. Taşikardi ve aritmiler de sık rapor edilir (54).

2.3.3.2.Görüntüleme Yöntemleri: Ekokardiyografi (EKO), kardiyotoksisite tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. EF, kısalma fraksiyonu (KF) ve akım Doppler ve doku Doppler görüntüleme (TDI) gibi parametrelerle sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilir. Kardiyak manyetik rezonans (KMR), ventrikül fonksiyonlarını ayrıntılı inceleme için altın standart kabul edilir (54). Ancak klinikte pratikte ulaşılabilirliği, kolay ve hızlı uygulanabilmesi nedeniyle; EKO kardiyotoksisite taraması ve izleminde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

2.3.3.3.Biyobelirteçler: Troponin T, troponin I, BNP ve NT-proBNP gibi kardiyak biyobelirteçler, kardiyak hasarı erken tespit etmede önemlidir (43).

2.3.4. Kardiyotoksistede Fizik Muayene ve Tanı Yöntemleri

Kemoterapi protokolünde antrasiklinler gibi kardiyotoksik ajan verilen hastaların kardiyak muayenesinde; kalp fonksiyonlarını değerlendirmeye ve kalp yetmezliği bulgularına odaklanır. Genel görünümde solukluk ve taşikardi anemiye bağlı olabilirken, eşlik eden hipotansiyon düşük kalp debisine işaret eder. Hastalarda dinlenme sırasında veya eforla artan dispne görülebilir. Kardiyak oskültasyonda S3 veya S4 galop gibi kalp sesleri ve üfürümler, kardiyomiyopati ve kapak hastalıklarına

işaret edebilir. Akciğer muayenesinde ral ve ronkus duyulması, konjestif kalp yetmezliğine bağlı akciğerlerde sıvı birikimi sonucunda görülebilen bulgulardır. Periferik ödem ayak bileklerinde veya bacaklarda gözlenirken, juguler venöz distansiyon sağ kalp yetmezliği göstergesi olabilir. Hepatomegali sağ kalp yetmezliği sonucunda karaciğerde konjesyona bağlı ortaya çıkar. Ek olarak, asit ve plevral efüzyon gelişmesi nefes darlığına yol açabilir (31).

Kemoterapi protokollerinde antrasiklinlerin kullanımını en fazla kısıtlayan faktör kardiyotoksisitedir. Bu nedenle; kardiyotoksisitenin belirlenmesi antrasiklin tedavisinin devamına yönelik kararların alınabilmesi için kritik öneme sahiptir (55). Bu süreçte hassas ve spesifik izleme tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Kardiyak biyobelirteçlerle birlikte, görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemeler tanı ve klinik takipte bir arada kullanılmaktadır. Kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında elektrokardiyografi (EKG), standart iki boyutlu ölçümler, doku doppler görüntüleme, doku strain ve strain rate ölçümleri dahil olmak üzere ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans (MR), kontrast radyonüklid anjiyografi ve endomiyokardiyal biyopsi yer almaktadır (48).

Antrasiklin tedavisi alan hastalarda; kardiyotoksisitesinin tanısı, önlenmesi ve izleminde, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ile Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından hazırlanan kardiyonkoloji kılavuzlarındaki protokoller referans alınmaktadır. Kılavuzlar LVEF ölçümlerini kemoterapi öncesinde, sırasında ve sonrasında düzenli olarak yapmayı önermektedir. ESC 2022 Kardiyonkoloji kılavuzunda; LVEF'nin tedavi öncesinde bazal değerlerinin belirlenmesi, özellikle yüksek kardiyotoksisite riski taşıyan kemoterapötik ajanlar için Class I, Level B olarak önerilmektedir. Tedavi sırasında ise antrasiklin bazlı protokollerde, kümülatif doz arttıkça LVEF'nin periyodik olarak izlenmesi önem taşır ve bu da hastanın risk grubuna göre Class I-II, Level C düzeyinde bir öneri olarak belirtilmiştir. Ayrıca, kardiyak biyobelirteçlerin (NT-proBNP, troponin, vb.) LVEF ölçümleriyle birlikte kullanımı, kardiyak disfonksiyonun erken bir göstergesi olabileceğinden; yüksek riskli hastalarda Class I, Level B düzeyinde; orta ve düşük riskli hastalarda Class II, Level C düzeyinde ek bir risk değerlendirme yöntemi olarak önerilmektedir. Bu seri ölçümler en sık ekokardiyografi yoluyla yapılmakta olup, kardiyak fonksiyonlardaki değişikliklerin izlenmesine olanak tanır (56).

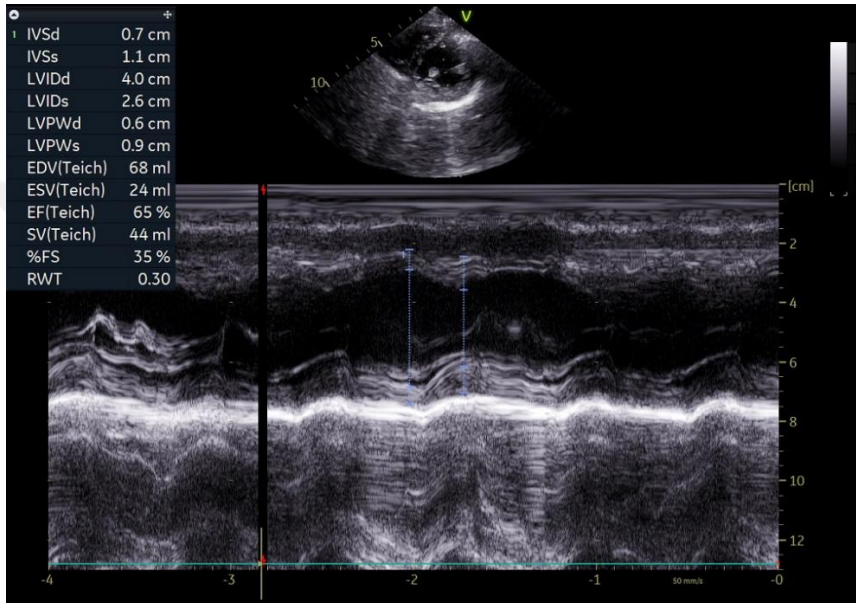
2.3.4.1. Elektrokardiyografi: Kardiyotoksisite izleminde 12 derivasyonlu EKG noninvaziv, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. Antrasiklin tedavisi verilen hastalarda supraventriküler taşikardi, ST–T değişiklikleri, T dalgasında düzleşme, QT intervalinde uzama ve QRS voltajında azalma gibi nonspesifik EKG değişiklikleri görülebilir. Ancak, bu değişikliklerin antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteye özgü olmaması ve düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle kardiyotoksisitenin tanı ve izleminde tek başına yeterli değildir (57, 58).

2.3.4.2. İki boyutlu ve M-mod Ekokardiyografi: Günümüzde kardiyak görüntüleme için kullanılan en değerli non-invaziv tekniklerden biri ekokardiyografi'dir. EKO, farklı teknikler aracılığıyla kalbin yapısı, fizyolojisi ve hemodinamiği hakkında önemli bilgiler sunar. Konvansiyonel M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografi, kalp boşluklarını çevreleyen duvarlar, büyük damarlar, kapaklar ve perikard gibi solid yapılardan yansıyan ses dalgalarını kullanarak kalbin anatomik yapısını inceler ve hareketini gösterir. Doppler EKO ise eritrositlerden yansıyan ultrason dalgalarının frekans değişimine göre kan akımının hızını, yönünü ve hemodinamik parametrelerini değerlendirir. Geleneksel Doppler yöntemi, kalp içindeki yüksek hız ve düşük genlikteki kan akışını değerlendirerek fizyolojiye odaklanır. “Pulsed” dalga doku Doppler [Tissue Doppler Imaging (TDI)] yöntemi ise geleneksel Doppler yönteminin modifiye edilmiş hali olup 1989 yılında geliştirilmiştir (59). İki boyutlu, M-mod ve Doppler ekokardiyografi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını, ardyüğü, kalp kası kütlesini, kalp boşluklarının çapını, ventrikül duvar hareket bozukluklarını, kapak yetersizliklerini ve darlık derecelerini non-invaziv bir şekilde değerlendirir (60).

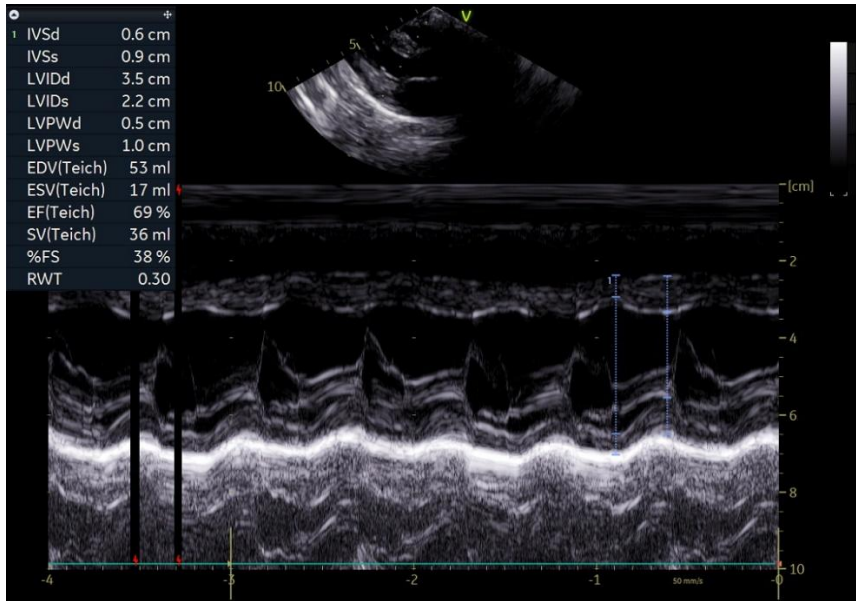
Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan yöntem kalitatif inspeksiyondur. Ancak bu yöntem uygulayıcının yetenek ve deneyimine çok bağlı olduğundan gözlemciler arasında ve hatta aynı gözlemcinin farklı değerlendirmeleri arasında önemli değişkenlik gösterebilir.

M-mod ekokardiyografi, sol ventrikül çapını ve hacmini değerlendirmek için kullanılır. Bu yöntemle elde edilen başlıca parametreler arasında sol ventrikül kütlesi (LVM), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), interventrikül septum kalınlığı

(IVSd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESd) bulunur (Şekil 2.5 ve Şekil 2.6). M-mod EKO ile sol ventrikül yapısı ve kasılma fonksiyonları değerlendirilebildiği için; kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, hipertrofi ve miyokardial disfonksiyon gibi durumların tanı ve izleminde kullanılır. Ancak, M-mod'un görselleştirme kapasitesinin sınırlı olması ve ventrikül geometrisinin doğruluğuna bağlılığı nedeniyle; diğer ekokardiyografi yöntemleriyle yapılan ölçümlerle birlikte değerlendirilir.



Şekil 2.5. M-Mod Kısa Eksen Pozisyonunda Yapılan Ölçümler



Şekil 2.6. M-Mod Uzun Eksen Pozisyonunda Yapılan Ölçümler

Standart kantitatif ölçümler, sol ventrikülün lineer ölçümlerinden kısalma fraksiyonu (KF), volümetrik ölçümlerinden ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplama şeklindedir. KF parasternal kısa eksen kesitte M-mod veya iki boyutlu eko kullanılarak ölçülebilir. M-mod kullanılagelen en eski ekokardiyografi biçimidir. Sol ventrikülün lineer ölçümlerinden aşağıdaki formül kullanılarak KF hesaplanır.

$$\text{Sol ventrikül KF (\%)}: \frac{\text{Sol ventrikül diyastol sonu çapı} - \text{Sol ventrikül sistol sonu çapı}}{\text{Sol ventrikül diyastol sonu çapı}} \times 100$$

Normal değerler %28-44 arasında değişir (61, 62). Küçük çocuklarda ve yenidoğan bebeklerde yüksek kalp hızı ve kuvvetli miyokardiyal kontraksiyon nedeniyle KF daha yüksek, ergen ve erişkinlerde ise daha düşük olma eğilimindedir (63).

Toksisitede sistolik fonksiyonda azalma görülebilir ancak LVEF normal aralıkta da olabilmektedir (64). Bu nedenle, LVEF'deki düşüşten önce subklinik miyokardiyal disfonksiyonu tespit edebilecek diğer ekokardiyografik parametrelerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının ölçümünde en yaygın kullanılan parametrelerden biri sol ventrikül EF'dir (65).

Simpson yöntemi, EF hesaplamak için kullanılan biplan disk yöntemi olarak da bilinen; iki boyutlu ekokardiyografi tekniğidir. Her iki ventrikül için de aynı yöntem kullanılarak hesaplanır. Bu yöntem, kalbin sistol ve diyastol evrelerindeki hacimlerini değerlendirerek, ventriküler fonksiyonları ölçmeye olanak sağlar. Apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri kullanılarak ventrikül, küçük disk dilimlerine ayrılır ve her dilimin hacmi ayrı ayrı hesaplanarak toplam ventrikül hacmi elde edilir (Şekil 2.7). Diyastol sonu hacmi (EDV) ile sistol sonu hacmi (ESV) arasındaki farkın EDV'ne bölünüp 100 ile çarpılmasıyla Simpson EF değeri bulunur. Normal değerler sol ventrikül için %55-65'tir.

$$\text{EF (\%)}: \frac{\text{Sol ventrikül diyastol sonu hacmi} - \text{Sol ventrikül sistol sonu hacmi}}{\text{Sol ventrikül diyastol sonu hacmi}} \times 100$$

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu M-mod lineer ölçümlerinden yola çıkılarak ve sol ventrikülün küresel olduğu kabul edilerek yukarıdaki formülle hesaplanabilir (61-63).

Simpson yöntemi, M-mod ekokardiyografiye kıyasla geometrik varsayımlaradaha az bağımlı olup, daha güvenilir ve doğru ölçümler sunar. Özellikle antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksisite durumlarında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının izlenmesinde sıklıkla kullanılan ve önemli yeri olan bir ölçümdür (65).

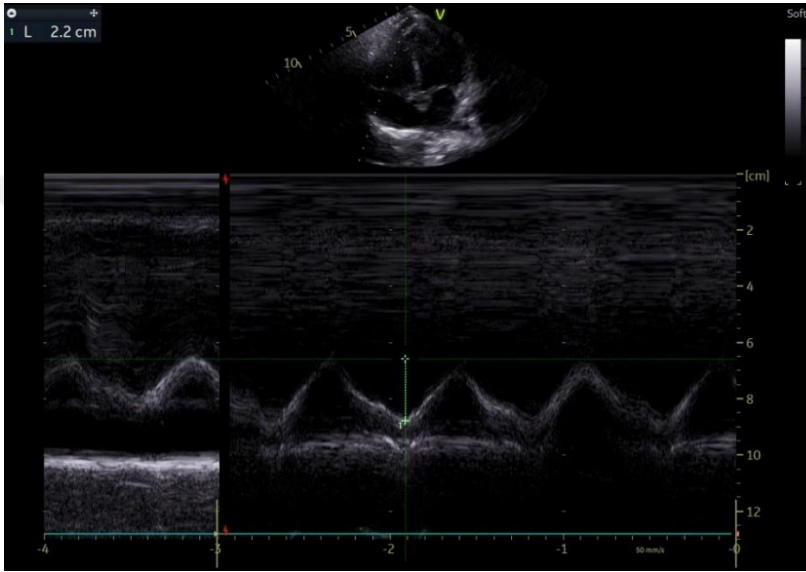


Şekil 2.7. Simpson Metodu ile Ölçülen Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (sağda) ve Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (solda)

Triküspid kapagın anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE), sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan ekokardiyografik ölçüm yöntemidir. Bu yöntem, trikuspid anulusun sistol sırasında apikal plandan bazal plana olan hareket mesafesini ölçer. M-mod ekokardiyografi ile kaydedilir ve sağ ventrikülün uzunlamasına kasılma kapasitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilir (Şekil 2.8). Normal TAPSE değeri genellikle ≥ 17 mm'dir (66).

Sağ ventrikülün giriş (inflow) ve çıkış (outflow) bölgeleri birbirine dik yönde kasılır. Giriş kısmında longitudinal kasılma ön plandayken çıkış kısmında çevresel kasılma belirgindir. Miyofibrillerin diziliş biçimi dikkate alındığında longitudinal eksenindeki kasılması global fonksiyonunu daha iyi yansıtır. Bu nedenle iki boyutlu eko ile sağ ventrikül fonksiyonun değerlendirmesi longitudinal ekseninde (dört boşluk pozisyonunda) yapılır.

TAPSE, sağ ventrikül disfonksiyonunun erken tespitinde etkili bir araçtır ve sağ kalp yetmezliği olan hastalarda prognoz tahmini için kullanılabildiği gibi antrasiklin tedavisinin sağ ventrikül üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için de uygulanır (67, 68). Benzer şekilde triküspid kapağın lateral anülüsünden ölçülen sistolik hız (S) 9,5cm/sn'den az ise sistolik disfonksiyonu gösterir. Lateral anülüsten yapılan bu ölçümler açıya bağımlı olarak değiştiğinden özellikle genişlemiş ventrikülü değerlendirirken kursorün ölçüme paralel olmasına dikkat edilmelidir.



Şekil 2.8. M-Mod ile Yapılan Triküspid Anüler Düzlem Sistolik Ekskürsyonu (TAPSE) Ölçümü

İzole diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun iki temel belirleyicisi bozulmuş relaksasyon ve azalmış diyastolik kompliyanstır. Relaksasyon ve kompliyans oranlarını ölçmek için invaziv yöntemler gerekebilir, ancak bu yöntemlerin klinik uygulamada pratikliği yoktur. Bunun yerine, diyastolik dolumu değerlendirmek için çeşitli ekokardiyografi parametreleri kullanılır. Bu parametreler doğrudan diyastolik fonksiyonu ölçmekten ziyade bozulmuş diyastolik fonksiyonun dolaylı göstergelerini sunar (69).

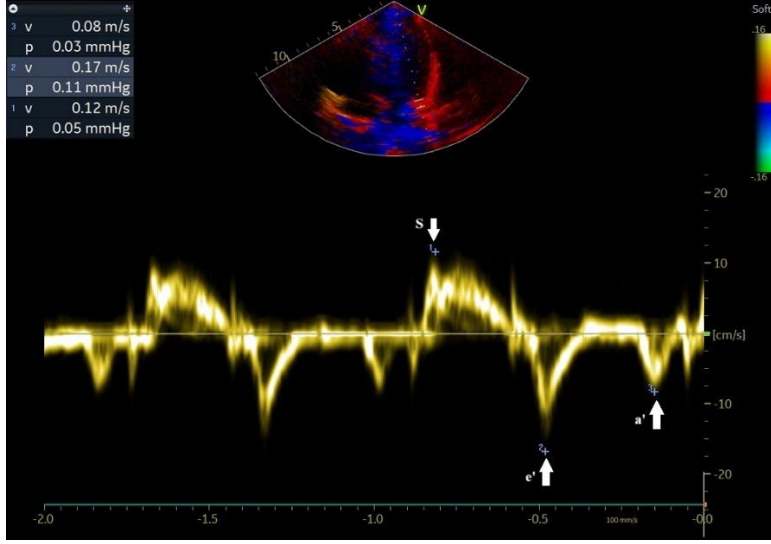
2.3.4.3. Doppler Ekokardiyografi: Doppler ekokardiyografi, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin tanısında ve izlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Antrasiklin tedavisinin neden olduğu kardiyotoksisite, genellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu ile başlar ve ilerleyen dönemlerde sistolik disfonksiyonla kendini gösterir. Doppler

EKO, transmitral akım ölçümleriyle diyastolik dolumu ve sol ventrikül dolum basıncını değerlendirmede önemli bir araçtır. Bu yöntem, erken diyastolik dolum dalgası (E) ile geç diyastolik dolum dalgası (A) oranını hesaplayarak diyastolik disfonksiyonun erken belirtilerini ortaya koyabilir. Aynı zamanda E/E' oranı gibi parametrelerle sol ventrikül dolum basıncını tahmin etme imkânı sağlar. Sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde ise EF ve TDI ile ölçülen sistolik dalga (S) gibi parametreler kullanılır. Düşük S dalgası hızı sistolik disfonksiyona işaret eder. TDI ayrıca MPI gibi hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları birleştiren ölçümleri sunar. Bu parametreler, EF azalması olmadan önce kardiyotoksisiteyi tespit etmede etkili olabilir. Literatürde yapılan çalışmalar, Doppler EKO'nun erken dönem kardiyak disfonksiyonun tespitinde güvenilir olduğunu ve kardiyotoksisitenin ilerleyişini izlemek için ideal bir yöntem olduğunu göstermektedir (54).

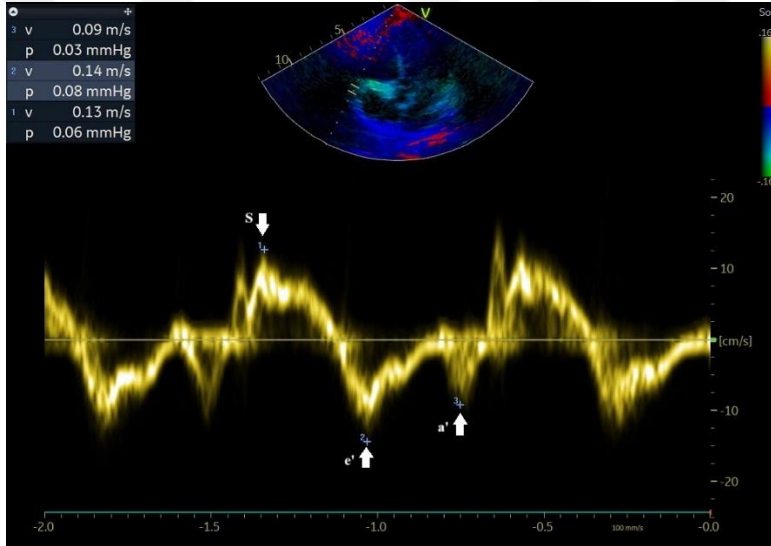
Antrasiklin tedavisi alan hastalarda, sistolik fonksiyonda azalma görülebilir ancak LVEF normal aralıkta da olabilir (64). Bu nedenle, LVEF'deki düşüşten önce subklinik miyokardiyal disfonksiyonu tespit edebilecek diğer ekokardiyografik parametrelerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. 2D EKO'nun zayıf görüntü kalitesi ve geometrik hesaplama sorunları nedeniyle 3D ve 4D EKO geliştirilmiştir (70).

2.3.4.4. Doku Doppler Görüntüleme [Tissue Doppler Imaging (TDI)] : Son yıllarda, her iki ventrikülün miyokardından sistolik ve diyastolik fonksiyonların ölçülmesine olanak tanıyan TDI yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (71). TDI, miyokard fonksiyonlarını ayrıntılı bir şekilde değerlendirerek kardiyak işlev bozukluğu yaygınlaşmadan önce erken değişiklikleri tespit edebilme avantajı sunar (72) (73).

Doku doppler yöntemi, lineer ölçümlerin geometrik kısıtlamalarından bağımsız olarak miyokardın bölgesel sistolik ve diyastolik hızlarını ölçme imkânı sağlar. “Pulsed” ve renkli Doppler yöntemiyle miyokardın farklı bölgelerindeki sistolik ve diyastolik hareketlerin hızları kaydedilir. Dört boşluk pozisyonunda ölçülen, lateral, mitral ve triküspid anülüsün sistolik hızları (S') sol ve sağ ventrikülün geometrisinden bağımsız olarak sistolik fonksiyonunu gösteren ölçümlerdir (72) (Şekil 2.9, Şekil 2.10).



Şekil 2.9. Doku Doppler ile Mitral Lateral Anülüs Hızlarının Ölçümü

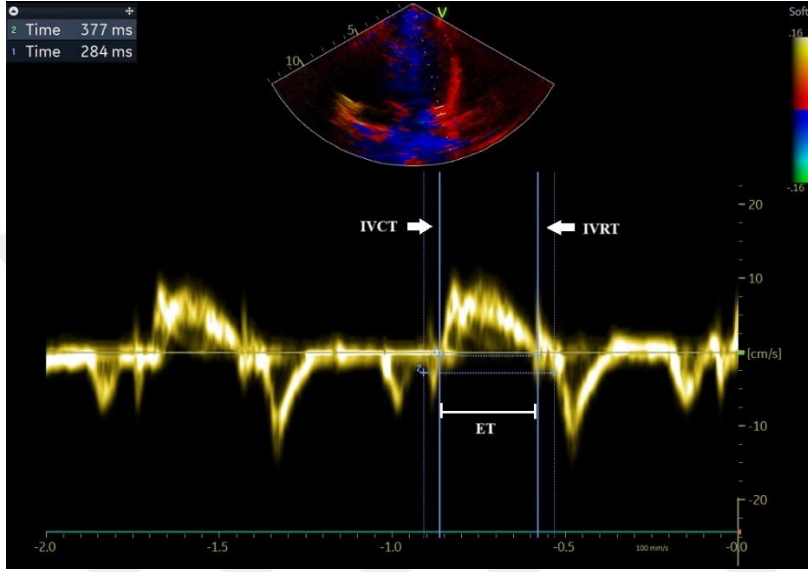


Şekil 2.10. Doku Doppler ile Triküspid Lateral Anülüs Hızlarının Ölçümü

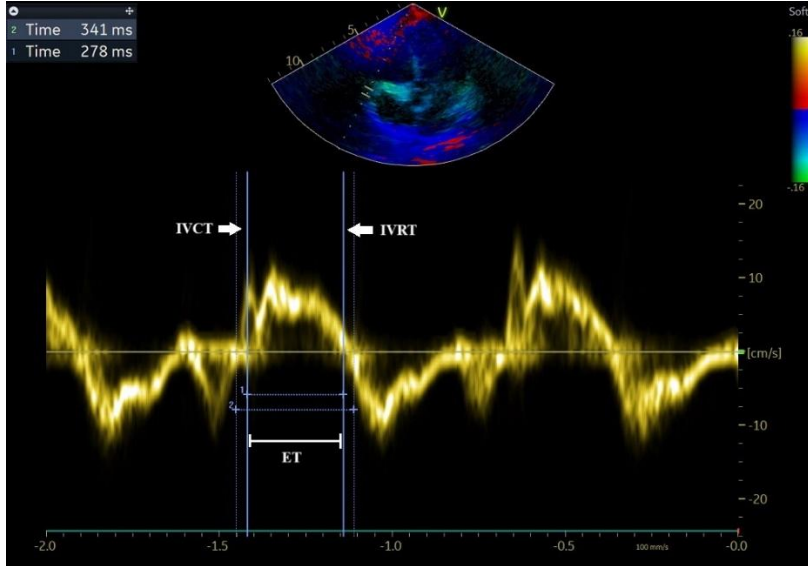
Doku Doppler ile elde edilen zaman ölçümleri miyokardiyal performans indeksini hesaplamada kullanılır (MPI). MPI, global sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için basit bir yöntem olarak kullanılır (60). MPI; 1995 yılında ilk kez Tei ve ark. tarafından uygulanmıştır ve Tei indeksi olarak da adlandırılır. Toplam sistolik zamandan, ejeksiyon zamanının çıkarılması ile izovolümetrik kontraksiyon ve izovolümetrik gevşeme sürelerinin toplamı elde edilmiş olur (Şekil 11, Şekil 12). Bulunan bu değerin ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edilir (74).

$$\text{Tei İndeksi (MPI)} = \frac{\text{İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı (IVCT)} + \text{İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVRT)} - \text{Ejeksiyon Zamanı}}{\text{Ejeksiyon Zamanı}}$$

TDI ile yapılan MPI (Tei) indeksi ölçümlerinde pediatrik popülasyonda normal değerler; sol ventrikül için $0,38 \pm 0,06$ 'nın altında, sağ ventrikül için $0,32 \pm 0,03$ 'ün altındadır. MPI'de progresif artış izlenmesi; kötüleşen ventrikül işlevlerinin göstergesidir (75, 76). TDI'dan türetilen MPI, standart Doppler'den türetilen MPI'ye göre kardiyotoksiteyi erken tespit etmede daha kullanışlı ve duyarlı bir göstergedir (75, 77-79).



Şekil 2.11. Mitral Lateral Anülüsten Ölçülen TEİ (Miyokard Performans İndeksi)



Şekil 2.12. Triküspid Lateral Anülüsten Ölçülen TEİ (Miyokard Performans İndeksi)

2.3.4.5. Kontrast Radyonüklid Anjiyografi: Kontrast radyonüklid anjiyografi veya ERNA (Equilibrium Radionuclide Angiography; Eşzamanlı Radyonüklid Anjiyografi) veya MUGA (Multi-Gated Acquisition Scan; Çok Geçitli Görüntüleme Taraması) adlarıyla da bilinen yöntem, antrasiklin tedavisi sonrasında orta ila yüksek konjestif kalp yetersizliği (KKY) riski taşıyan hastaları tespit etmek için yüksek özgülüğe (%75) sahip bir yöntemdir. Bu yöntem ile sol ventrikül EF ölçülebilir ve ekokardiyografik pencerelerin sınırlı olduğu obezite veya amfizem gibi durumlarda büyük çocuklarda veya yetişkinlerde kullanılabilir (80).

Kontrast radyonüklid anjiyografi yarı invaziv bir yöntemdir, maliyeti yüksektir ve radyonüklid ajan kullanımını gerektirir. Bu yöntemle yapılan EF ölçümlerinin tekrarlanabilirlik oranı düşüktür, bu nedenle yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Daha güvenilir sonuçlar için testin yalnızca deneyimli kardiyak nükleer tıp merkezlerinde yapılması önerilir (81). Tekrarlayan radyasyon maruziyeti nedeniyle bu yöntemin uzun süreli takiplerde kullanımı da sınırlıdır (82). Özellikle pediatrik hastalarda, kardiyak fonksiyonları izlemek amacıyla seri ölçümler için çok uygun bir yöntem değildir.

2.3.4.6. Endomiyokardiyal Biyopsi: Antrasiklin kardiyotoksitesinin tespiti için invaziv ve riskli bir yöntemdir. Onkoloji hastalarında aşırı kanama, enfeksiyon ve bozulmuş yara iyileşmesi gibi komplikasyon riskleri çok daha yüksektir. Biyopsi sırasında genellikle sağ ventrikül septumunun yalnızca apikal kısmı örneklendiğinden, bölgesel örneklemeyle dayalı hatalı sonuçlar ortaya çıkabilir. Sol ventrikül örnekleme yapılmadığı için LV disfonksiyonu hakkında elde edilen veriler sınırlıdır. Bu kısıtlılıklar ve komplikasyonlar nedeniyle endomiyokardiyal biyopsi yöntemi çoğu hasta için tercih edilen bir yöntem değildir (82).

Tablo 2.9. Kardiyotoksitenin Tespiti İçin Önerilen Tanı Araçları (48)

Teknik	Mevcut Tanı Kriterleri	Avantajlar	Başlıca Sınırlamalar
Ekokardiyografi: - 3D tabanlı LVEF - 2D Simpson's LVEF - GLS	- LVEF: %10'dan fazla düşüş ve alt referans sınırına inmesi kardiyotoksiteyi işaret eder. - GLS: %15'ten fazla göreceli azalma kardiyotoksite riskini gösterir.	- Geniş erişilebilirlik - Radyasyon içermemesi - Hemodinami ve diğer kalp yapılarının değerlendirilmesi	- Gözlemciler arası farklılık - Görüntü kalitesi - GLS: cihazlar arası değişkenlik ve teknik gereksinimler
Nükleer Kardiyak Görüntüleme (MUGA)	- LVEF'te %10'dan fazla azalma ve %50'nin altına düşüş kardiyotoksiteyi tanımlar.	- Gözlemciler arası ölçümlerde farklılık olmaması	- Kümülatif radyasyon maruziyeti nedeniyle düşük tekrarlanabilirlik - Diğer kalp yapılarına sınırlı işlevsel bilgi sağlar
Kardiyak Manyetik Rezonans (CMR)	- Altın standarttır. Genellikle diğer tekniklerin tanısal olmadığı durumlarda veya LVEF sınırda ise LV disfonksiyonunun doğrulanması için kullanılır.	- Doğruluk ve tekrarlanabilirlik - Diffüz miyokardiyal fibrozisin T1/T2 haritalama ve ECV değerlendirmesiyle tespiti	- Sınırlı erişilebilirlik - Hastanın uyumu (klostrofobi, nefes tutma, uzun çekim süreleri)
Kardiyak Biyobelirteçler: - Troponin I/T - Yüksek duyarlılık - Troponin I/T - BNP - NT-proBNP	- Yüksek riskli hastalarda kalp yetersizliği ve miyokardiyal hasarı belirlemede ve izlemede kullanılır.	- Doğruluk ve tekrarlanabilirlik - Geniş erişilebilirlik - Yüksek hassasiyet	- Hafif yükselmelerin anlamını belirlemek için yeterli kanıt yok - Rutin izlemedeki rolü net olarak belirlenmemiş

2.3.5. Kardiyotoksitenin Biyokimyasal Belirteçleri

Kardiyotoksitenin tespiti için, kalp yetmezliğinin patofizyolojisini temsil eden çeşitli biyobelirteçler araştırılmıştır. Bu biyobelirteçler arasında atriyal natriüretik peptid (ANP), B tipi natriüretik peptid (BNP), n-terminal pro-BNP, troponinler, miyeloperoksidaz, Tümör nekroz faktörü (TNF- α), galektin-3, İnterlökin-6 (IL-6), plasental büyüme faktörü, N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin, büyüme farklılaşma faktör-15, mikroRNA, ST2 ve Çözünür Fms-Benzeri Tirozin Kinaz-1 (sFlt-1) gibi biyobelirteçler yer almıştır (83).

2.3.5.1. ANP ve BNP: Miyokarttan basınç ve hacim yükselmesine yanıt olarak salgılanırlar. ANP atriyum ve ventrikülden salgılanırken, BNP ağırlıklı olarak

ventriküllerden salgılanır. Yapılan çalışmalarda; ANP ve BNP seviyeleriyle kardiyak disfonksiyon ve KKY arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (84). BNP, ANP'den daha duyarlı ve özgül bir moleküldür (85). Temel olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon etkisi bulunmaktadır. BNP değerleri, akut etkilenme döneminde yükseldiği için kemoterapi sırasında ölçülmesi önemlidir; bu artış genellikle geçicidir. Alternatif olarak, daha yeni çalışmalar n-terminal pro-BNP (NT-proBNP) üzerinde yapılmaktadır. Pro-BNP bir öncül protein olup aktif BNP'ye ve N terminalinde NT-proBNP olarak adlandırılan iki parçaya ayrılır. NT-proBNP daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir (86). Artan NT-proBNP seviyeleri ile kardiyak disfonksiyon arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (87). ESC ve AHA klavuzlarında; NT-proBNP'nin antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olduğu; ancak kesin tanı koymada tek başına yeterli olmadığı vurgulanmaktadır. Çocuklarda antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite tanısında NT-proBNP için net bir eşik değeri bulunmamaktadır. Yapılan bir diğer çalışmada çocukluk çağında antrasiklin tedavisi alan hastalarda NT-proBNP seviyelerindeki artışın sol ventrikül kütleindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, NT-proBNP için subklinik kardiyotoksisiteyi tespit edebileceği ifade edilmiştir (87).

2.3.5.2.Kardiyak troponinler: Kalp kasının kasılması için gerekli aktin-myozin kompleksinin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) kardiyomiyosit hasarı veya ölümü ile sonuçlanan herhangi bir yaralanmada önemli bir biyobelirteçtir (88). Kardiyak troponinler, kardiyak miyosit hasarı için oldukça spesifik ve duyarlıdır (89). Kalp dokusunda diğer belirteçlere kıyasla yüksek miktarda bulunmaları ve sağlıklı kişilerde dolaşım düzeylerinin çok düşük olması, duyarlılıklarının yüksek olmasına sebep olmaktadır. Ancak kardiyak hasarın mekanizması veya etyolojisi hakkında bilgi vermezler (90). Normal renal klirensi olan hastalarda, kardiyak hasarın derecesi serum kardiyak troponin konsantrasyonlarındaki artışla doğrudan ilişkilidir (91). Yüksek doz kemoterapi sırasındaki cTnI artışının subklinik kardiyak hasar riskini belirlemede ve takip eden aylarda ventriküler sistolik disfonksiyon gelişimini öngörmede güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (43). Böylece cTnI'nin kardiyotoksisite riski taşıyan hastaların erken tanımlanmasına olanak sağladığı, hastalara daha yoğun kardiyak izlem yapılarak veya kardiyoprotektif tedavilere yönlendirilerek fayda sağlanabileceği düşünülmektedir.

2.3.5.3.Miyeloperoksidaz (MPO): Polimorfonükleer lökositler ve endotelial hücreler tarafından salgılanan, inflamasyon ve oksidatif stresin önemli bir biyobelirteci olarak bilinir. MPO, lipid peroksidasyonuna, vasküler nitrik oksit (NO)'in temizlenmesine ve spesifik olmayan NO (NOS) inhibisyonuna yol açan bir enzimdir (92).

Antrasiklin tedavisi alan hastalarda MPO seviyesindeki artışlar, tedavi sonrası gelişen kardiyotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. MPO ile cTnI seviyelerindeki erken değişikliklerin, sonraki kardiyotoksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

2.3.5.4.Galektin-3 (Gal-3): Makrofajlar tarafından eksprese edilen ve kardiyak fibroblastların çoğalmasını ve kollajen birikimini tetikleyerek profibrotik yollara aracılık ettiği düşünülen bir proteindir (93). Bu protein, çekirdekte, sitoplazmada, plazma zarında ve hücre dışı matrikste protein-karbonhidrat ve protein-protein etkileşimlerine katılır (94). Gal-3, interstisyel fibroz artışına, TGF- β (transforming growth factor) aktivasyonuna, hipertrofiye ve bunun sonucunda sol ventrikül işlev bozukluğuna yol açar (95). PRIDE çalışmasında, akut dekompanse kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda Gal-3 seviyelerinin daha yüksek olduğu, sol ve sağ ventrikül kontraktilite anormalliklerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (96).

2.3.5.5.Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 (GDF-15): Oksidatif stres, iskemi, inflamasyon ve yaralanmaya yanıt olarak üretilen TGF- β sitokin süper ailesi üyesidir (93). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, kardiyak miyositler mekanik gerilme, iskemi, oksidatif ve nitrostatik stres ile anjiyotensin II stimülasyonuna yanıt olarak GDF-15 üretir (97). Yüksek GDF-15 seviyeleri, sol ventrikül kütlesi, azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve KKY ile ilişkilidir. KKY evresi ilerledikçe GDF-15 konsantrasyonu da yükselir ve bu artış aynı zamanda mortalite riski ile de bağlantılıdır (98).

2.3.5.6.MikroRNA'lar: Gen ekspresyonunu düzenlemeye yardımcı olan küçük, kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. Hem insanlarda hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, miyokard enfarktüsünde miR-208 ve miR-499 seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir. Bu iki mikroRNA, spesifik olarak kardiyak miyositlerde bulunur. MikroRNA'lar tüm vücut sıvılarında mevcut ve uzun bir yarı ömre sahip

olduğundan; sıcaklık ve pH değişimine de nispeten stabil olması nedeniyle erken ve geç başlangıçlı kardiyotoksisiteyi değerlendirmek ve izlemek için potansiyel yeni bir biyobelirteç sağlayabilir (99).

2.3.6. Kardiyotoksisteden Korunma

Kardiyotoksisiteyi önlemek için aşağıdaki stratejiler uygulanabilir:

- **İlaç Dozunun Kontrolü:** Antrasiklinlerin kümülatif dozu arttıkça sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun görülme oranı da artmaktadır. (Tablo 2.7). Bu nedenle kümülatif dozlarının yakın takibi ve gerekli durumlarda doz kısıtlaması önemlidir.
- **Kardiyoprotektif Ajanlar:** Dekssazoksan, serbest radikal oluşumunu önleyerek kardiyotoksisite riskini azalttığı gösterilmiştir (100).
- **Lipozomal Antrasiklinler:** Lipozomal antrasiklinlerin miyositlerde birikiminin daha az olması ve hücre içinde daha az oksidatif strese sebep olmaları nedeniyle kardiyak toksisite riskleri konvansiyonel antrasiklinlere oranla daha düşüktür, ancak tamamen risksiz değildir. Uygun hastalarda lipozomal antrasiklinler tercih edilebilir.
- **Biyobelirteçlerin Kullanımı:** Troponin ve BNP seviyelerindeki erken artışlar, kardiyak hasarın erken göstergesi olarak kullanılabilir (43, 101). Klavuzlar özellikle yüksek riskli hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin bazal değerinin belirlenmesini ve antrasiklin içeren kemoterapi küründen önce tekrar değerlendirilmesini önermektedir.

2.3.7. Kardiyotoksisitenin Tedavisi

Tedavi sürecinde semptomatik yaklaşımlar kardiyotoksisitenin kontrol altına alınmasında önceliklidir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (örneğin, kaptopril veya enalapril), kalpte ardyükü azaltarak sol ventrikül disfonksiyonunu hafifletir ve ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşü stabilize eder. Bu ilaçlar, kardiyak

yeniden şekillenmeyi önlemek ve miyokard üzerindeki stresi azaltmak için kritik öneme sahiptir.

Beta-blokerler (örneğin, propranolol, metoprolol, bisoprolol veya carvedilol), kalp hızını kontrol altında tutar, miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır ve kardiyovasküler sistem üzerindeki sempatetik yükü hafifletir. Beta-blokerlerin antiaritmik etkisi de kardiyotoksisiteye bağlı gelişen ritim bozukluklarında faydalıdır.

Diüretikler, konjestif kalp yetmezliğinin sık rastlanan semptomları olan periferik ödem ve pulmoner konjesyonu hafifletmek için kullanılır. Furosemid gibi loop diüretikleri, sıvı retansiyonunu hızlı bir şekilde azaltarak sol ventrikül basınçlarını düşürür. Daha ciddi kardiyotoksisite vakalarında, aldosteron antagonistleri (örneğin, spironolakton) veya yeni nesil kardiyoprotektif ilaçlardan anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNI) (örneğin sakubitril/valsartan) tedaviye eklenebilir. Bu ilaçlar, kalpte olumsuz yeniden şekillenmeyi önleyip kardiyak fonksiyonları destekler ve semptomların ilerlemesini yavaşlatır. İlerlemiş ve kalıcı kardiyotoksisite vakalarında ise semptomatik tedavi genellikle yetersiz kalabilir. Bu durumda, kalp transplantasyonu ve transplantasyona köprü tedavileri ön plana çıkabilir. Kalp transplantasyonu, refrakter kalp yetmezliği olan ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda yaşam süresini uzatabilecek bir seçenek sunar (48, 54).

2.4. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

2.4.1. Tanım

Albümin çoğunluğu karaciğerden sentezlenen, kan dolaşımında ve ekstraselüler boşlukta bulunan multifonksiyonel globular bir proteindir. Plasma onkotik basıncının oluşumunda ve kan pH değerinin ayarlanmasında tampon görevi yapmaktadır. Ayrıca hormonlara, ilaç moleküllerine, yağ asitlerine ve metallere bağlanarak bu moleküllerin kanda taşınmasında görev alır (102).

İnsan serum albüminin N terminal ucunda aspartik asit, alanin ve histidin aminoasidi bulunur ve bu bölgeyi kobalt (Co), bakır (Cu) ve nikel (Ni) gibi geçiş

metalleri için güçlü bağlanma yeri haline getirir (102, 103). Albumin ve İMA'nın moleküler yapısı Şekil 2.13'te gösterilmiştir.

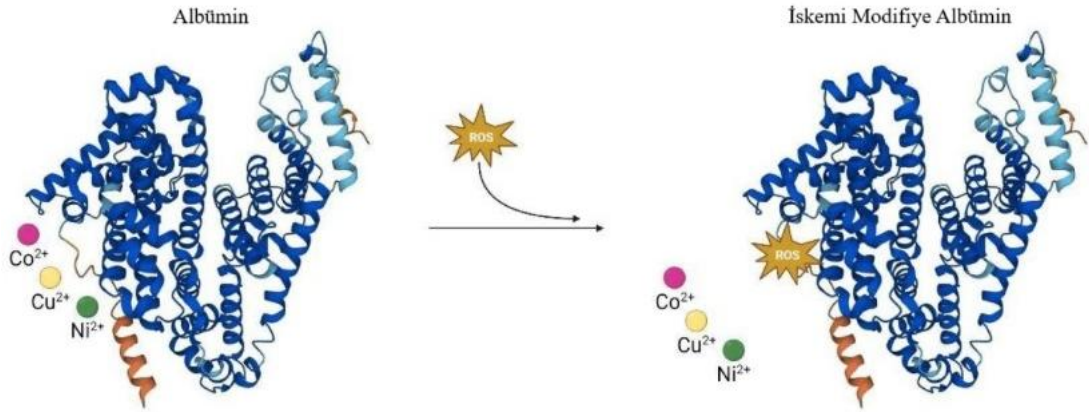
Albümin molekülünün N-terminal ucu biyokimyasal değişikliklere karşı hassastır. İskemi sırasında albüminin N-terminal bölgesinde biyokimyasal değişimler olması sonucunda albümin yapısında bozulma gerçekleşir ve buna bağlı olarak albüminin ağır metallere; özellikle kobalta olan bağlanma kapasitesinde azalma görülür. Oluşan bu varyant albümin, iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılmaktadır. İMA ölçülebilir ve biyokimyasal yöntemlerle tespit edilebilir (79, 102).

2.4.2. İMA Oluşum Mekanizmaları

İMA'nın oluşum mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bu mekanizma hakkında bir hipotez geliştirilmiştir. Bu hipotez, kabul edilmesine rağmen *invivo* şartlarda geçerliliği henüz ispatlanamamış, İMA *invivo* koşullarda izole edilememiştir (104, 105).

İMA molekülünün, iskemik-reperfüzyon sırasında açığa çıkan yüksek oksidatif stres ve reaktif oksijen moleküllerinin varlığında albüminin modifikasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (106).

Çeşitli çalışmalarda, İMA'nın miyokardiyal iskeminin erken dakikalarında hızla yükseldiği gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, ileri kanser evreleri, akut serebrovasküler hastalıklar, son dönem karaciğer ve böbrek yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar, travmalar, iskemik kas hastalıkları ve gebelik gibi birçok patolojik durumda İMA seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir (107). İMA değerleri iskemiden 6-10 dakika sonra yükselir, 6-12 saat yüksek kalır ve 12. saatten sonra normal seviyelere döner (102, 108). Normal koşullarda İMA konsantrasyonu total albümin konsantrasyonunun yaklaşık %1-2'si kadarken; iskemi sonrası bu oranın %6-8'e kadar arttığı gösterilmiştir (109). İskemi modifiye albümin ve albümin arasında ters yönde bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. İMA; miyokardiyal iskemi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk serum belirtecidir (110). İskemik olayların erken teşhisi ve risk değerlendirmesi için kullanılabilirliği, İMA'yı klinik açıdan önemli bir molekül haline getirmektedir.



Şekil 2.13. İnsan İskemi Modifiye Albüminin (İMA) Yapısı (111)

(Albümin, bakır, kobalt ve nikel gibi metal iyonlarını N-terminal bölgesinde taşır. İskemik bir olay sırasında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı meydana gelir ve bu, albüminin N-terminal bölgesinde değişikliklere neden olarak iyonların bağlanma kapasitesini azaltır. Co: Kobalt, Cu: Bakır, Ni: Nikel)

2.4.3. İMA Ölçüm Metodları

İskemi modifiye albümin ölçümü için günümüzde birden fazla yöntem kullanılmaktadır; albümin kobalt bağlama testi ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi en sık kullanılanlardır. İMA'nın stabilitesi 4° C'de 2 saattir, -20° C' de saklandığı zaman değerler stabildir. Normal albümine kıyasla İMA'nın metal bağlama kapasitesi oldukça düşüktür. Albümin kobalt bağlama testi; serum örneğine kobalt (Co) eklenerek albüminin kobalt bağlama kapasitesinin ölçülmesine dayanır. Ortamda bağlanmayan serbest kobalt, ditiotritol (DTT) adlı bir protein aracılığıyla boyanır ve spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu süreç sonunda ortamda kalan serbest kobalt miktarı, İMA seviyesini gösterir (112). Albümin kobalt bağlama testinde İMA indirek kolorimetre yöntemi ile ölçülmektedir. ELISA yöntemi ise biyolojik örneklerde spesifik bir molekülün (albuminin) varlığını göstermek ve miktarını ölçmek için kullanılır. Antijen-antikor arasındaki reaksiyon sonucunda ortaya çıkan renk değişiminin spektrofotometri ile ölçülmesine dayanmaktadır.

Oksidatif stres, hipoksi ve sepsis gibi durumlar, albümin seviyelerinin düşmesine ve İMA seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bu süreçte, albümin/İMA oranı da azalmaktadır ve bu oran klinik olarak önemli bir gösterge haline gelmiştir (102).

İMA; antrasiklin tedavisine bağı kardiyotoksisite ile bağlantılı olarak önemli bir biyomarker haline gelmiştir. Antrasiklinlere bağı kardiyotoksisite, serbest radikallerin hücre membranına zarar vermesi ve oksidatif stresin artmasıyla ilişkilidir. Bu süreçte, İMA seviyelerinin yükselmesi, kardiyak hücre hasarının erken aşamalarında gözlenebilir ve antrasiklin tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisite yönünden erken teşhis ve izlem açısından klinik önem taşır (113). Kemoterapi rejiminde antrasiklin grubu ilaç alan ve antrasiklin tedavisi almayan iki grup hasta karşılaştırıldığında tedavi kürleri ilerledikçe antrasiklin grubunda miyokardiyal toksisite ile ilişkili olarak İMA seviyelerinin ve EKG anomalilerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (114). Kemoterapi protokolünde altı kür doksorubisin tedavisi alan meme kanseri hastalarında yapılan çalışmada, her kür öncesi ve sonrasında İMA seviyelerinde anlamlı farklar gözlenmiştir. İMA ile kümülatif doksorubisin dozu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada İMA seviyelerindeki değişim oranı, sol ventrikül EF değişim oranı ile negatif korelasyon göstermiştir (115).

2.4.4. İMA'nın Marker Olarak Kullanılabildiği Hastalıklar

İMA, kardiyovasküler hastalıklarda ve birçok farklı klinik durumda bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Başlıca kullanıldığı hastalıklar şunlardır (4):

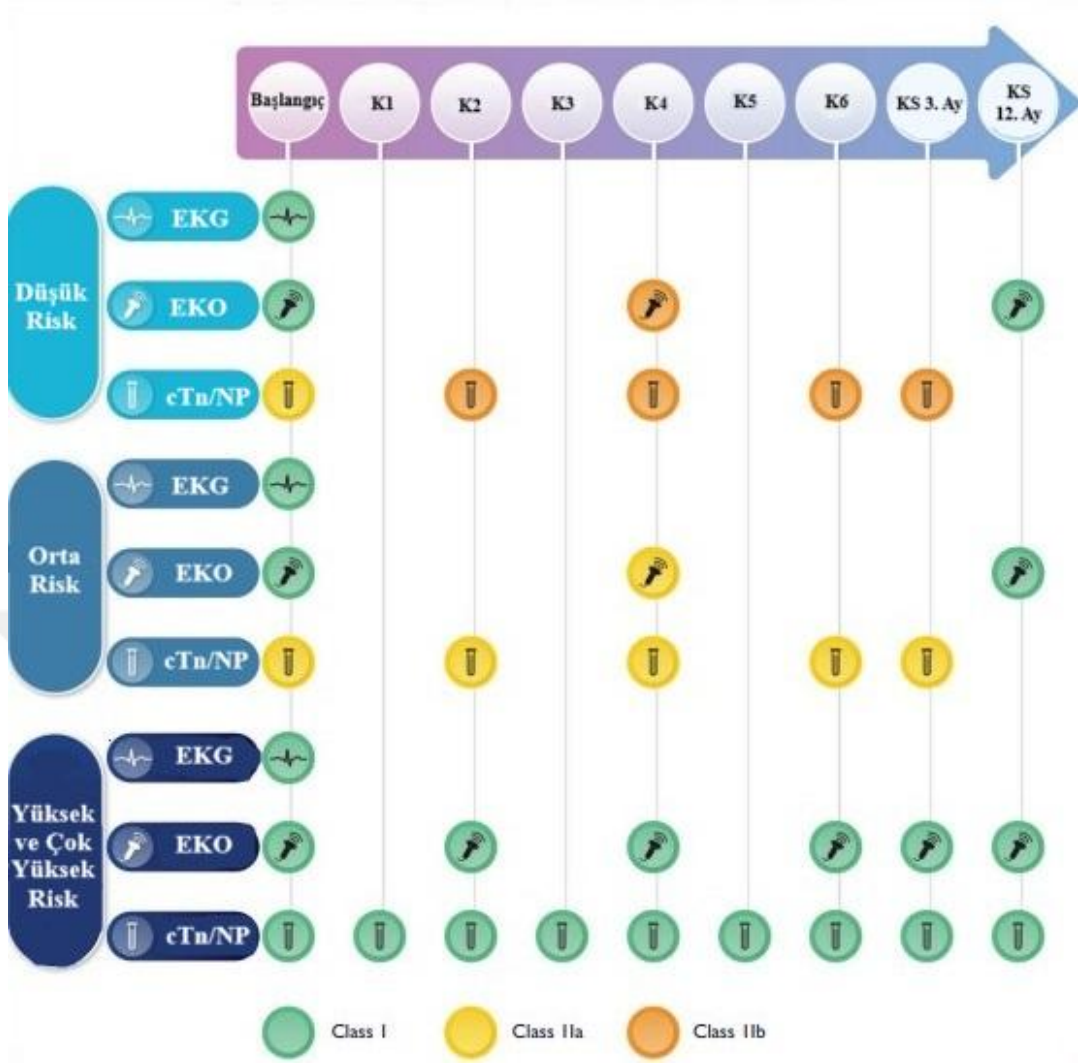
- **Akut Miyokardiyal İskemi:** İMA, miyokardiyal infarktüs veya anjina gibi kalp hastalıklarının erken teşhisinde önemli bir biyomarkerdir.
- **Kronik Kalp Yetmezliği:** İskemiye bağı kalp yetmezliği olan hastalarda İMA seviyeleri yükselebilir.
- **Maligniteler:** İleri evre kanser hastalarında İMA seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir.
- **Serebrovasküler Hastalıklar:** İMA, iskemik inme ve diğer serebrovasküler hastalıklarda erken dönemde yükselen bir göstergedir.
- **Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği:** Son dönem böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda da İMA artışı gözlenmiştir.

- **Enfeksiyonlar ve Travmalar:** Enfeksiyonlar ve vücut travmaları sırasında da İMA seviyelerinde artış görülmektedir.

2.4.5. İzlem

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım oranları artmakta ve uygulanan kemoterapilerin ömür boyu süren yan etkilerinin görülme sıklığı da artmaktadır. Çocuklarda kanser tedavisi sonrası kardiyovasküler komplikasyonların sekiz kat arttığı ve takipte mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olduğu görülmektedir. (52).

Antrasiklin tedavisi alan hastaların kardiyak işlevleri ESC ve AHA klavuzlarında yer alan protokollere uygun olarak; tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında düzenli olarak izlenmelidir. Tedavi öncesinde bazal ekokardiyografik ölçümleri yapılmalı ve diğer kardiyak parametreler değerlendirilmelidir (LV hacim, kütle, EF, GLS, E/E' LA hacim). Tedavi sırasında, özellikle yüksek riskli ilaçların kümülatif dozu arttıkça periyodik EKO ölçümleri tekrarlanmalıdır. Güncel uluslararası kılavuzlar yüksek doz antrasiklin ile tedavi edilen çocukların kanser sonrası ömür boyu izlemlerini önermektedir (48). Şekil 2.14'te antrasiklin tedavisi alan çocuk hastalarda kardiyotoksisite açısından önerilen izlem şeması görülmektedir (56).



Şekil 2.14. Antrasiklin Kemoterapi İzleme Protokolü (56)

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmaya 30.05.2023-30.08.2024 tarihleri arasında Acıbadem Altunizade Hastanesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne başvuran akut lösemi tanılı ve antrasiklin grubu kemoterapi alan 22 pediatrik hasta dahil edildi.

Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan 12.05.2023 tarihinde 2023-08/293 karar numarası ile tıbbi etik kurul izni alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların veli ya da vasisinden kan alınmadan önce onam alındı. Hasta 6 yaş üzerinde ise hastanın yaşına uygun hazırlanmış onam formu ile hastanın da onamı alındı. 6 yaşından küçük hastaların sadece veli ya da vasisinden onam alındı.

Ailesi ya da kendisi çalışmaya dahil olmak istemeyenler ile sepsis, karaciğer, böbrek ya da çoklu organ yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 22 hastaya tedavi protokollerine göre; toplam 57 kür antrasiklin içeren kemoterapi verildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, akut lösemi tipi, risk grubu, aldığı antrasiklin türevi, tedavi dozu, kümülatif antrasiklin dozu ve yan etkiler kaydedildi. Relaps olan hastaların önceki tedavilerde aldığı antrasiklin dozları da kümülatif doza eklendi.

Hastalardan her doz antrasiklin tedavisinden önce hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon tetkikleri, elektrolitler, troponin-I, NT-proBNP, iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi bakıldı. Eş zamanlı olarak hastalara tedavi öncesinde EKG ve EKO tetkikleri yapıldı, vital bulguları kaydedildi. Antrasiklin infüzyonu bittikten 4 saat sonra vital bulguları tekrar kaydedildi, troponin-I, NT-proBNP ve İMA düzeyleri bakıldı, EKG çekildi ve EKO incelemesi yapıldı.

3.1. Araştırma Verilerinin Toplanması: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, tanıları, risk grupları bilgisi hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların risk grupları ve tedavi şemaları belirlenirken ALL hastaları için AIEOP-BFM 2017 protokolü kullanıldı. AML hastaları; AML-BFM 2019 protokolüne göre değerlendirilerek risk gruplarına ayrıldı ve tedavi planları oluşturuldu.

Antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut yüzey alanı) yapıldı. Ölçümler için hassas, standart boy ve kilo ölçer kullanıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan hemogram, BUN, üre, kreatinin, ALT, AST, albümin, CRP, NT-pro-BNP, troponin I ve İMA değerlerini ölçmek için kan alma işlemleri ve EKO değerlendirilmesi tedaviye başlamadan önce yapıldı. Kemoterapi infüzyonunun tamamlamasından 4 saat sonra kontrol kan örnekleri alındı, EKG çekildi, vital bulguları kaydedildi ve ilk 72 saat içinde kontrol EKO değerlendirilmesi yapıldı. Elde edilen örnekler ve veriler; kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların her kür aldığı antrasiklin türevi ve dozu mg/m² cinsinden kaydedildi. Her tedavi küründe total antrasiklin dozu doksorubisin eşdeğeri olarak mg/m² olarak hesaplandı. Daha önce antrasiklin tedavisi almış olan hastaların total antrasiklin dozları doksorubisin eşdeğeri olarak mg/m² cinsinden kaydedildi.

3.2. Laboratuvar Analizleri: Araştırma kapsamında hastalardan alınan kan örneklerinden hemogram, BUN, üre, kreatinin, ALT, AST, albümin ve CRP düzeyleri Acıbadem Altunizade Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda tam otomatik yöntemlerle çalışıldı. Troponin-I, NT-proBNP ve İMA düzeylerinin değerlendirilmesi için kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası alınan kan örnekleri 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri -80 C° derecede saklandı. Tüm örnekler alındıktan sonra serumlara +1 derecede çözünme işlemi uygulanarak Acıbadem Labmed Laboratuvarı'nda eş zamanlı çalışıldı. Troponin-I düzeyleri kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemi ile ng/ml biriminden, NT-proBNP düzeyleri fotometrik yöntemler kullanılarak ng/L biriminden belirlendi. İMA düzeylerinin ölçümünde Bioassay Technology Laboratory (BT LAB) Şirketi'nden temin edilen İnsan İskemi Modifiye Albümin ELISA Kit'i kullanıldı, sonuçlar ng/ml biriminde elde edildi.

3.3. Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Analizler: Ekokardiyografik incelemeler Vivid S60N (General Electric Medical Systems) cihazındaki M5Sc-D ve 6S problemleri kullanılarak yapıldı. Subkostal, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alındı. M mod, iki boyutlu (2-D), renkli Doppler incelemeleri yapıldı; sürekli akım (CW) ve kesintili akım (PW) Doppler ile akım ölçümleri, renkli ve PW Doppler ile bölgesel doku hızı ölçümleri gerçekleştirildi ve hemodinamik işlevler değerlendirildi.

Her hastaya; Schiller Cardiovit AT-102 Plus EKG cihazı ile 12 derivasyonlu elektrokardiyografi; tedavi öncesi ve antrasiklin infüzyonu bittikten 4 saat sonra çekildi. Elektrokardiyografi verilerinden; kalp tepe atımı (atım/dk), PR mesafesi (sn), QRS süresi (msn) kaydedildi. Düzeltilmiş QT (QTc) süresi Bazett formülü ($QT/\sqrt{RR}$) ile milisaniye cinsinden hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS for Mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar Student T testi, bağımlı gruplar ise Bağımlı gruplar T testi ve Tekrarlı ölçümler yöntemleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız veriler için Mann Whitney U testi bağımlı gruplar için Friedman Testi yapılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin korelasyonunda Pearson Korelasyon Testi, normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda Spearman Korelasyon Testi yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2024-2180 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 22 hasta dahil edilmiştir. 22 hasta toplam 57 kez kemoterapi almıştır. Hastaların %45'i (n=10) kız, %55'i (n=12) erkektir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Deneklerin Cinsiyet Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $5,27 \pm 3,35$ yıl olup, yaş değerleri 1 yıl ila 14 yıl 3 ay arasında değişmektedir ve medyan yaş 4,5 yıldır. Boy ortalaması $109 \pm 20,26$ cm, kilo ortalaması ise $21,37 \pm 16,03$ kg, vücut yüzey alanı ortalaması $0,79 \pm 0,33$ m² olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı

	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
Yaş (yıl)	22	5,27±3,35	4,5 (1-14,25)
Boy (cm)	22	109±20,26	105 (73- 160)
Kilo (kg)	22	21,37±16,03	16,50 (10- 80)
Vücut Yüzey Alanı (kg/m2)	22	0,79±0,33	0,69 (0,45- 1,89)

Tablo 4.2’de, hastaların tanı ve risk grubu, dağılımı sunulmuştur. Tanı gruplarında, hastaların %59,1’i B-ALL, %13,6’sı AML, %22,7’si Relaps ALL ve %4,5’i Relaps AML tanısı ile kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında B ALL en

yaygın tanıdır. Risk gruplarına göre ise, hastaların %27,3'ü çok yüksek risk, %68,2'si yüksek risk ve %4,5'i orta risk grubunda yer almaktadır. Çalışma grubunda en fazla yüksek risk grubunda hastalar yer almakta, çok yüksek risk grubu ise ikinci sırada gelmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların Tanı ve Risk Grubu Verilerinin Dağılımı

		n	%
Tanı	B-ALL	13	59,1
	AML	3	13,6
	Relaps ALL	5	22,7
	Relaps AML	1	4,5
	Total	22	100
Risk Grubu	Çok Yüksek Risk	6	27,3
	Yüksek risk	15	68,2
	Orta risk	1	4,5
	Total	22	100

Tablo 4.3'te, hastaların tedavide aldığı antrasiklin türevi ve tedavi dozlarının dağılımı sunulmuştur. Tedavi türleri arasında en sık kullanılan ajan %61,4 oranında Daunorubisin olup, bunu %14 oranında İdarubisin ve Mitoksantrone, %10,5 oranında Doksorubisin izlemektedir. Bir kürdeki antrasiklin dozu (doksorubisin eşdeğeri) ortalama $33,59 \pm 8,43$ mg/m², medyan ise 30 mg/m² (15-60) olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların çalışmaya dahil oldukları zamana kadar aldıkları antrasiklin dozu doksorubisin eşdeğeri olarak hesaplanmış ve kümülatif doza dahil edilmiştir. Total (kümülatif) antrasiklin dozu (doksorubisin eşdeğeri) olarak ortalama $111 \pm 81,23$ mg/m², medyan 90 mg/m² (15-360) düzeyinde belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastalara Uygulanan Tedavinin Dağılımı

		n	%
Alacağı Tedavi	Daunorubisin	35	61,4
	Doksorubisin	6	10,5
	İdarubisin	8	14
	Mitoksantrone	8	14
	Total	57	100
	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
Tedavi Dozu			
Doksorubisin			
Eşdeğeri (mg/m ²)	57	33,59±8,43	30 (15- 60)
Total Antrasiklin			
Dozu			
Doksorubisin			
Eşdeğeri (mg/m ²)	57	111±81,23	90 (15- 360)

Hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
BUN (mg/dL)	57	11,84±6,37	11,00 (1,00- 27,00)
Üre(mg/dL)	57	25,30±13,63	24,00 (2,00- 58,00)
Kreatinin(mg/dL)	57	0,29±0,12	0,26 (0,15- 0,82)
ALT(IU/L)	57	126,46±157,39	65,00 (15,00- 775,00)
AST(IU/L)	57	48,91±53,15	30,00 (9,00- 326,00)
Albümin(g/dL)	57	3,22±0,49	3,10 (2,30- 4,40)
CRP (mg/dL)	57	0,88±1,93	0,15 (0,04- 10,20)
WBC(x10 ³ /uL)	57	2,81±3,36	1,63 (0,27- 18,90)
Nötrofil(x10 ³ /uL)	57	1,43±2,00	0,55 (0,00- 9,57)
Hb(g/dL)	57	10,22±1,44	10,20 (8,30- 14,00)
PLT(x10 ³ /uL)	57	117,438±81,376	100,00 (17,000- 498,000)

*BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein, WBC: White Blood Cell (Lökosit), Hb: Hemoglobin, PLT: Platelet

Tablo 4.5’te kemoterapi (KT) öncesi ve sonrası kardiyak biyobelirteçler ile vital bulguların değişim analizi sunulmaktadır.

Troponin seviyeleri KT öncesi $0,01 \pm 0,01$ ng/mL ve sonrası $0,01 \pm 0,02$ ng/mL olarak bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,791$). Benzer şekilde, NT-proBNP seviyelerinde de KT öncesi $192,21 \pm 352,25$ ng/L ve sonrası $143,07 \pm 171,37$ ng/L değerleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0,182$). Ancak, İskemi Modifiye Albümin (İMA) seviyelerinde KT sonrası $174,05 \pm 116,34$ ng/mL’ye anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (KT öncesi $137,59 \pm 94,55$ ng/mL, $p=0,001$).

Vital bulgular incelendiğinde, saturasyon, sistolik ve diastolik tansiyon değerleri ile sistolik ve diastolik tansiyon persantilleri arasında KT öncesi ve sonrası anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (tümü için $p>0,05$).

Tablo 4.5. Kardiyak Biyomarkırlar ve Vital Bulguların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Değişim Analizi

	Kemoterapi Öncesi		Kemoterapi Sonrası		p
	Ort±SS	Median (Min-Maks)	Ort±SS	Median (Min-Maks)	
Troponin(ng/mL)	0,01±0,01	0,00 (0,00- 0,06)	0,01±0,02	0,00 (0,00- 0,08)	0,791
NT-proBNP(ng/L)	192,21±352,25	85,00 (11,00- 2526,00)	143,07±171,37	82,00 (5,00- 852,00)	0,182
İMA (ng/mL)	137,59±94,55	99,71 (15,24- 400,78)	174,05±116,34	150,29 (25,12- 544,17)	0,001
Satürasyon (%)	98,51±0,50	99,00 (98,00- 99,00)	98,54±0,50	99,00 (98,00- 99,00)	0,735
Sistolik Tansiyon(mmHg)	100,46±9,64	99,00 (83,00- 126,00)	99,88±9,25	98,00 (86,00- 126,00)	0,305
Diastolik Tansiyon(mmHg)	61,67±7,68	62,00 (43,00- 78,00)	61,44±7,04	61,00 (47,00- 83,00)	0,776
Sistolik Tansiyon Persantil (%)	72,37±19,60	73,00 (28,00- 99,00)	71,77±18,06	75,00 (24,00- 99,00)	0,728
Diastolik Tansiyon Persantil (%)	78,56±17,98	85,00 (38,00- 99,00)	79,04±15,71	83,00 (35,00- 99,00)	0,841

*İMA: İskemi Modifiye Albümin, NT-ProBNP: N-Terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid

Tablo 4.6, kemoterapi (KT) öncesi ve sonrası ekokardiyografi (EKO) bulgularındaki değişimleri analiz etmektedir. Veriler, ölçümlerin ortalaması $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS), medyan (minimum-maksimum) değerleri ve istatistiksel anlamlılık (p-değeri) ile sunulmuştur.

Anlamlı Fark Gözlenen Bulgular (p<0,05):

1. **Uzun eksen pozisyonunda ölçülen diyastolik interventriküler septum çapı (mm) (IVS dd (uzun eksen)):** KT sonrası değer (6,11 $\pm$ 1,03 mm), KT öncesine (5,51 $\pm$ 0,85 mm) göre artmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p=0,001).
2. **Uzun eksen pozisyonunda ölçülen diyastolik interventriküler septum çap indeksi (mm/m²) (IVS dd indeksi (uzun eksen)):** KT sonrası değer (8,78 $\pm$ 2,01), KT öncesine (7,86 $\pm$ 1,34) göre artmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p=0,001).
3. **Uzun eksen pozisyonunda ölçülen diyastolik sol ventrikül çapı (mm) (LV dd (uzun eksen)):** KT sonrası değer (33,54 $\pm$ 4,43 mm), KT öncesine (35,54 $\pm$ 4,56 mm) göre azalmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p=0,001).
4. **Uzun eksen pozisyonunda ölçülen diyastolik sol ventrikül çap indeksi (mm/m²) (LV dd indeksi (uzun eksen)):** KT sonrası değer (48,07 $\pm$ 8,59), KT öncesine (51,27 $\pm$ 10,62) göre azalmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p=0,001).
5. **Uzun eksen pozisyonunda ölçülen sistolik sol ventrikül çapı (mm) (LV sd (uzun eksen)):** KT sonrası değer (20,18 $\pm$ 3,06 mm), KT öncesine (21,79 $\pm$ 3,41 mm) göre azalmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p=0,001).
6. **Uzun eksen pozisyonunda ölçülen sistolik sol ventrikül çap indeksi (mm/m²) (LV sd indeksi (uzun eksen)):** KT sonrası değer (28,90 $\pm$ 5,54), KT öncesine (31,29 $\pm$ 6,50) göre azalmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır (p=0,001).

7. **Simpson metoduyla ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%) (RV EF Simpson):** KT sonrası değer ($63,33 \pm 6,08$), KT öncesine ($66,46 \pm 6,94$) göre azalmış ve bu fark anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$).

Diğer bulgular yönünden KT öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Tablo 4.6. EKO Bulguların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Değişim Analizi

	Kemoterapi Öncesi		Kemoterapi Sonrası		p
	Ort±SS	Median (Min-Maks)	Ort±SS	Median (Min-Maks)	
IVS dd (mm)(uzun eksen)	5,51±0,85	5,00 (4,00- 8,00)	6,11±1,03	6,00 (4,00- 8,00)	0,001
IVS dd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	7,86±1,34	8,02 (3,71- 11,43)	8,78±2,01	8,50 (3,71- 13,39)	0,001
IVS sd (mm)(uzun eksen)	9,81±1,39	10,00 (7,00- 15,00)	9,93±1,70	10,00 (7,00- 14,00)	0,539
IVS sd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	14,06±2,62	14,70 (7,95- 17,32)	14,22±2,91	14,12 (6,36- 19,13)	0,584
LV dd (mm)(uzun eksen)	35,54±4,56	35,00 (26,00- 49,00)	33,54±4,43	33,00 (27,00- 49,00)	0,001
LV dd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	51,27±10,62	55,43 (25,99- 65,89)	48,07±8,59	48,99 (25,99- 65,03)	0,001
LV sd (mm)(uzun eksen)	21,79±3,41	22,00 (15,00- 31,00)	20,18±3,06	19,00 (15,00- 28,00)	0,001
LV sd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	31,29±6,50	31,03 (16,44- 41,69)	28,90±5,54	28,24 (14,32- 42,08)	0,001
LVPW dd (mm)(uzun eksen)	5,58±0,89	5,00 (3,00- 8,00)	5,77±0,95	6,00 (4,00- 8,00)	0,181
LVPW dd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	8,04±1,88	8,02 (4,24- 12,12)	8,30±1,87	8,16 (3,71- 13,39)	0,237
LVPW sd (mm)(uzun eksen)	9,28±1,83	9,00 (6,00- 17,00)	9,14±1,23	9,00 (7,00- 13,00)	0,446
LVPW sd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	13,16±2,29	13,06 (9,02- 17,32)	13,16±2,70	13,64 (6,89- 19,99)	0,993
EF (%) (uzun eksen)	70,33±5,38	71,00 (61,00- 82,00)	71,37±5,68	72,00 (61,00- 82,00)	0,271
KF (%) (uzun eksen)	39,21±4,49	39,00 (32,00- 50,00)	39,84±4,79	40,00 (31,00- 50,00)	0,264
LV EF Simpson (%) (uzun eksen)	66,16±5,58	65,00 (56,00- 78,00)	65,53±5,63	65,00 (54,00- 78,00)	0,437
RV EF Simpson (%) (uzun eksen)	66,46±6,94	65,00 (56,00- 84,00)	63,33±6,08	63,00 (47,00- 77,00)	0,002
IVS dd (mm)(kısa eksen)	6,02±1,06	6,00 (4,00- 11,00)	6,04±1,16	6,00 (4,00- 10,00)	0,907
IVS dd indeksi (mm/m ²)(kısa eksen)	8,57±1,57	8,50 (5,55- 11,48)	8,65±2,01	8,66 (4,24- 13,39)	0,709
IVS sd (mm)(kısa eksen)	9,54±1,62	9,00 (6,00- 14,00)	9,75±1,48	10,00 (7,00- 13,00)	0,311
IVS sd indeksi (mm/m ²)(kısa eksen)	13,65±2,80	13,06 (7,42- 19,90)	14,05±3,05	14,12 (6,36- 19,90)	0,208
LV dd (mm)(kısa eksen)	34,56±4,30	35,00 (27,00- 46,00)	34,96±4,47	35,00 (26,00- 52,00)	0,294

LV dd indeksi (mm/m ²)(kısa eksen)	49,48±8,37	47,36 (24,40- 60,62)	50,13±8,87	52,26 (27,58- 64,40)	0,240
LV sd (mm)(kısa eksen)	20,70±4,43	21,00 (13,00- 32,00)	21,14±2,98	21,00 (16,00- 31,00)	0,250
LV sd indeksi (mm/m ²)(kısa eksen)	29,29±5,80	29,34 (16,97- 40,09)	30,26±5,37	30,47 (16,44- 40,17)	0,090
LVPW dd (mm)(kısa eksen)	5,77±1,21	6,00 (4,00- 10,00)	5,67±1,24	6,00 (3,00- 10,00)	0,419
LVPW dd indeksi (mm/m ²)(kısa eksen)	8,21±1,71	8,02 (5,16- 11,22)	8,07±1,82	8,02 (4,77- 13,06)	0,473
LVPW sd (mm)(kısa eksen)	9,09±1,81	9,00 (6,00- 17,00)	9,44±1,96	9,00 (6,00- 14,00)	0,096
LVPW sd indeksi (mm/m ²)(kısa eksen)	12,88±2,21	12,83 (8,79- 18,24)	13,41±2,73	13,06 (7,42- 20,78)	0,081
EF (%) (kısa eksen)	72,04±6,82	73,00 (58,00- 87,00)	70,81±5,21	71,00 (60,00- 79,00)	0,174
KF (%) (kısa eksen)	40,89±5,83	42,00 (31,00- 55,00)	39,58±4,18	40,00 (32,00- 47,00)	0,091
Triküspid S (cm/sn)	15,40±2,59	15,00 (11,00- 22,00)	15,35±2,77	15,00 (10,00- 20,00)	0,899
Triküspid E (cm/sn)	16,63±4,03	17,00 (8,00- 24,00)	16,67±4,53	16,00 (8,00- 28,00)	0,958
Triküspid A (cm/sn)	15,35±4,65	15,00 (8,00- 25,00)	15,77±4,01	16,00 (8,00- 25,00)	0,507
Triküspid TEİ	0,26±0,06	0,26 (0,17- 0,39)	0,25±0,07	0,25 (0,15- 0,51)	0,709
TAPSE (mm)	21,65±2,73	22,00 (16,00- 29,00)	21,81±3,60	21,00 (15,00- 32,00)	0,715
Mitral S (cm/sn)	9,54±2,06	9,00 (7,00- 15,00)	9,60±1,68	10,00 (6,00- 15,00)	0,865
Mitral E (cm/sn)	16,32±3,52	16,00 (10,00- 23,00)	16,00±3,38	16,00 (10,00- 24,00)	0,499
Mitral A (cm/sn)	9,93±3,12	9,00 (5,00- 18,00)	9,39±2,56	9,00 (6,00- 19,00)	0,228
Mitral TEİ	0,31±0,06	0,31 (0,20- 0,41)	0,31±0,06	0,30 (0,20- 0,46)	0,633

* IVS dd: Diyastolik interventriküler septum çapı, IVS sd: Sistolik interventriküler septum çapı, LV dd: Diyastolik sol ventrikül çapı, LV sd: Sistolik sol ventrikül çapı, LVPW dd: Diyastolik sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVPW sd: Sistolik sol ventrikül arka duvar kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kısalma fraksiyonu, LV EF Simpson: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson Yöntemi), RV EF Simpson: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson Yöntemi), Triküspid S: Triküspid sistolik dalga, Triküspid E: Triküspid erken diyastolik dolum dalgası, Triküspid A: Triküspid geç diyastolik dolum dalgası, Mitral S: Mitral sistolik dalga, Mitral E: Mitral erken diyastolik dolum dalgası, Mitral A: Mitral geç diyastolik dolum dalgası, TAPSE: Triküspid anüler düzlem sistolik ekskürsyonu, Triküspid TEİ: Triküspid miyokard performans indeksi(MPI), Mitral TEİ: Mitral miyokard performans indeksi(MPI)

Tablo 4.7'de, kemoterapi (KT) öncesi ve sonrası EKG bulgularının değişim analizi sunulmuştur.

Kalp tepe atımı, KT öncesi $101,72 \pm 20,59$ atım/dk iken, KT sonrası $100,72 \pm 22,24$ atım/dk olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,614$).

PR aralığı, KT öncesi $0,12 \pm 0,01$ saniye, KT sonrası $0,14 \pm 0,13$ saniye olarak hesaplanmış, ancak bu değişim de anlamlı bulunmamıştır ($p=0,232$).

QRS süresi, KT öncesi $71,77 \pm 7,32$ ms, KT sonrası $71,18 \pm 11,24$ ms olarak kaydedilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,548$).

QTC aralığı KT öncesi $420,46 \pm 19,94$ ms, KT sonrası $421,58 \pm 20,51$ ms olarak belirlenmiş, ancak bu değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0,575$).

Genel olarak, KT öncesi ve sonrası EKG parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tablo 4.7. EKG Bulguların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Değişim Analizi

	KT Öncesi		KT Sonrası		p
	Ort±SS	Median (Min-Maks)	Ort±SS	Median (Min-Maks)	
Kalp Tepe Atımı (atım/dk)	101,72±20,59	102,00 (57,00- 143,00)	100,72±22,24	99,00 (54,00- 149,00)	0,614
PR (sn)	0,12±0,01	0,12 (0,10- 0,15)	0,14±0,13	0,12 (0,10- 1,11)	0,232
QRS (msn)	71,77±7,32	70,00 (56,00- 98,00)	71,18±11,24	70,00 (52,00- 138,00)	0,548
QTC (msn)	420,46±19,94	417,00 (388,00- 478,00)	421,58±20,51	420,00 (375,00- 472,00)	0,575

Tablo 4.8’de, İMA düzeyleri ile çeşitli kardiyovasküler parametreler ve biyokimyasal ölçümler ve yaş arasındaki korelasyonlar sunulmuştur. Önemli ve anlamlı bulunan korelasyonlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

İMA düzeyleri ile Total Antrasiklin Dozu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (kemoterapi öncesi $r=0.348$, $p=0.008$ ve kemoterapi sonrası $r=0.349$, $p=0.008$).

Kemoterapi öncesi (KÖ) İMA düzeyleri ile KÖ IVS dd (uzun eksen) arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.434$, $p=0.001$). Benzer şekilde, KS İMA ile KÖ IVS dd arasında da negatif bir ilişki gözlenmiştir ($r=-0.393$, $p=0.002$).

Kemoterapi sonrası (KS) sistolik tansiyon persentili ile KÖ İMA arasında zayıf, ancak anlamlı bir pozitif ilişki bulunmaktadır ($r=0.263$, $p=0.048$).

Yaş ile İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Diğer parametrelerle İMA düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmamıştır.

Tablo 4.8. İMA Düzeyleri İle Çalışma Parametrelerinin Korelasyon Analizi

Parametreler	K.Ö. İMA		K.S. İMA	
	r	p	r	p
Total Antrasiklin Dozu (mg/m ²)	0.348	0.008	0.349	0.008
K.Ö. IVS dd (mm)(uzun eksen)	-0.434	0.001	-0.393	0.002
K.Ö. IVS dd (mm)(uzun eksen)/m ²	-0.117	0.385	-0.142	0.293
K.Ö. LV dd (mm)(uzun eksen)	-0.069	0.611	0.089	0.51
K.Ö. LV dd (mm)(uzun eksen)/m ²	0.097	0.474	0.151	0.262
K.Ö. LV sd (mm)(uzun eksen)	0.074	0.584	0.137	0.31
K.Ö. LV sd (mm)(uzun eksen)/m ²	0.227	0.09	0.249	0.062
K.Ö. RV EF Simpson (%)(uzun eksen)	0.009	0.946	0.094	0.486
K.Ö. Kalp Tepe Atımı	-0.09	0.507	-0.153	0.256
K.S. Kalp Tepe Atımı	-0.027	0.842	-0.177	0.187
K.Ö. Sistolik Tansiyon	0.177	0.188	0.133	0.324
K.Ö. Diastolik Tansiyon	0.068	0.617	0.085	0.531
K.Ö. Sistolik Tansiyon Persantil	0.255	0.055	0.197	0.143
K.Ö. Diastolik Tansiyon Persantil	0.16	0.236	0.169	0.208
K.S. Sistolik Tansiyon	0.16	0.233	0.092	0.497
K.S. Diastolik Tansiyon	0.082	0.547	0.021	0.879
K.S. Sistolik Tansiyon Persantil	0.263	0.048	0.181	0.177
K.S. Diastolik Tansiyon Persantil	0.14	0.299	0.08	0.556
Hb	0.063	0.64	0.106	0.433
Albümin	-0.006	0.964	-0.023	0.864
K.Ö. Pro-BNP	0.145	0.283	0.088	0.516
K.S. Pro-BNP	0.167	0.215	0.064	0.635
K.Ö. Troponin	0.14	0.3	0.121	0.369
K.S. Troponin	0.235	0.079	0.227	0.09
Yaş	0.001	0.98	-0.011	0.937

*K.Ö.: Kemoterapi öncesi, K.S.: Kemoterapi sonrası, İMA: İskemi modifiye albümin, IVS dd: Diyastolik interventriküler septum çapı, IVS sd: Sistolik interventriküler septum çapı, LV dd: Diyastolik sol ventrikül çapı, LV sd: Sistolik sol ventrikül çapı, RV EF Simpson: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson Yöntemi), Hb: Hemogloblin, Pro-BNP: Pro-B tipi natriüretik peptit

Tablo 4.9’da total antrasiklin dozu (mg/m²) ile çalışma parametreleri arasındaki korelasyonlar sunulmuştur. Anlamlı sonuçlar incelendiğinde, kemoterapi öncesi sol ventrikül diyastolik çap indeksi (KÖ LV dd indeksi (mm/m²) uzun eksen) ile total antrasiklin dozu arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (**r=-0.295, p=0.026**). Ayrıca, total antrasiklin dozu ile hemogloblin düzeyleri arasında pozitif bir

korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.262$, $p=0.049$). Bunun yanında, kemoterapi öncesi troponin düzeyleri ile antrasiklin dozu arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.416$, $p=0.001$). Diğer parametreler (örneğin, interventriküler septum kalınlığı, sistolik ve diastolik tansiyon, albümin, Pro-BNP) ile total antrasiklin dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Total Antrasiklin Dozu İle Çalışma Parametrelerinin Korelasyon Analizi

Parameter	Total Antrasiklin Dozu (mg/m ²)	
	r	p-value
K.Ö. IVS dd (mm)(uzun eksen)	0.022	0.868
K.Ö. IVS dd (mm)(uzun eksen)/m ²	-0.219	0.101
K.Ö. LV dd (mm)(uzun eksen)	-0.099	0.463
K.Ö. LV dd (mm)(uzun eksen)/m ²	-0.295	0.026
K.Ö. LV sd (mm)(uzun eksen)	0.043	0.75
K.Ö. LV sd (mm)(uzun eksen)/m ²	-0.211	0.115
K.Ö. RV EF Simpson (%)(uzun eksen)	-0.247	0.064
K.Ö. Kalp Tepe Atımı	-0.07	0.605
K.S. Kalp Tepe Atımı	-0.105	0.436
K.Ö. Sistolik Tansiyon	-0.058	0.669
K.Ö. Diastolik Tansiyon	-0.224	0.095
K.Ö. Sistolik Tansiyon Persantil	-0.104	0.44
K.Ö. Diastolik Tansiyon Persantil	-0.21	0.117
K.S. Sistolik Tansiyon	-0.066	0.623
K.S. Diastolik Tansiyon	-0.179	0.183
K.S. Sistolik Tansiyon Persantil	-0.121	0.369
K.S. Diastolik Tansiyon Persantil	-0.163	0.226
Hb	0.262	0.049
Albümin	0.047	0.727
K.Ö. Pro-BNP	0.02	0.881
K.S. Pro-BNP	-0.057	0.675
K.Ö. Troponin	0.416	0.001
K.S. Troponin	0.219	0.101

*K.Ö.: Kemoterapi öncesi, K.S.: Kemoterapi sonrası, IVS dd: Diyastolik interventriküler septum çapı, IVS sd: Sistolik interventriküler septum çapı, LV dd: Diyastolik sol ventrikül çapı, LV sd: Sistolik sol ventrikül çapı, RV EF Simpson: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson Yöntemi), Hb: Hemogloblin, Pro-BNP: Pro-B tipi natriüretik peptit

Tablo 4.10’da troponin düzeyleri ile kalp tepe atımı ve tansiyon bulgularının korelasyon analizi sunulmuştur. Değişkenler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Troponin Düzeyleri İle Kalp Tepe Atımı Ve Tansiyon Bulgularının Korelasyon Analizi

Parameter	K.Ö. Troponin		K.S. Troponin	
	r	p	r	p
K.Ö. Kalp Tepe Atımı	0.071	0.6	0.109	0.418
K.S. Kalp Tepe Atımı	0.057	0.674	0.081	0.551
K.Ö. Sistolik Tansiyon	-0.067	0.619	-0.077	0.568
K.Ö. Diastolik Tansiyon	-0.152	0.259	-0.139	0.301
K.Ö. Sistolik Tansiyon Persantil	-0.06	0.657	-0.012	0.93
K.Ö. Diastolik Tansiyon Persantil	-0.09	0.505	0.072	0.595
K.S. Sistolik Tansiyon	-0.028	0.835	-0.121	0.369
K.S. Diastolik Tansiyon	-0.172	0.202	-0.186	0.165
K.S. Sistolik Tansiyon Persantil	-0.062	0.649	-0.062	0.649
K.S. Diastolik Tansiyon Persantil	-0.085	0.531	0.005	0.969

*K.Ö.: Kemoterapi öncesi, K.S.: Kemoterapi sonrası

Tablo 4.11, kemoterapi öncesi (KÖ) ve sonrası (KS) Pro-BNP düzeyleri ile çeşitli parametreler arasındaki korelasyonları göstermektedir. Anlamlı bir sonuç olarak, KS Pro-BNP düzeyi ile KÖ kalp tepe atımı arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.315$, $p = 0.017$). Diğer parametreler ile hem KÖ hem de KS Pro-BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p> 0.05$).

Tablo 4.11. Pro-BNP Düzeyleri İle Kalp Tepe Atımı Ve Tansiyon Bulgularının Korelasyon Analizi

Parameter	K.Ö. Pro-BNP		K.S. Pro-BNP	
	r	p	r	p
K.Ö. Kalp Tepe Atımı	-0.236	0.078	-0.315	0.017
K.S. Kalp Tepe Atımı	-0.116	0.389	-0.189	0.160
K.Ö. Sistolik Tansiyon	-0.02	0.881	-0.011	0.938
K.Ö. Diastolik Tansiyon	-0.031	0.817	-0.071	0.599
K.Ö. Sistolik Tansiyon Persantil	0.010	0.940	0.024	0.860
K.Ö. Diastolik Tansiyon Persantil	-0.052	0.703	-0.084	0.536
K.S. Sistolik Tansiyon	0.006	0.964	0.002	0.999
K.S. Diastolik Tansiyon	0.122	0.366	0.106	0.431
K.S. Sistolik Tansiyon Persantil	0.067	0.622	0.051	0.709
K.S. Diastolik Tansiyon Persantil	0.114	0.399	0.073	0.591

*KÖ: Kemoterapi öncesi, KS: Kemoterapi sonrası, Pro-BNP: Pro-B tipi Natriüretik Peptid

Tablo 4.12’de, kemoterapi öncesi (KÖ) ve sonrası (KS) kalp tepe atımı ile çeşitli ekokardiyografik (EKO) ve tansiyon parametreleri arasındaki korelasyonlar analiz edilmiştir. IVS dd’nin yüzey alanına normalize edilmiş değeriyle kalp tepe atımı arasında güçlü bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.396$, $p = 0.002$). Benzer şekilde, LV dd indeksi (uzun eksen) ve LV sd indeksi (uzun eksen) değerleri, kalp tepe atımı ile pozitif ilişkiler göstermiştir ($r = 0.387$, $p = 0.003$ ve $r = 0.292$, $p = 0.027$).

Kemoterapi sonrasında da kalp tepe atımı ile IVS dd indeksi (uzun eksen) arasında güçlü bir pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r = 0.476$, $p = 0.001$). LV dd indeks ve LV sd indeks değerlerinin kalp tepe atımı ile pozitif ilişkisi kemoterapi sonrasında da devam etmektedir ($r = 0.372$, $p = 0.004$ ve $r = 0.347$, $p = 0.008$). Ayrıca, sistolik tansiyon ile kemoterapi sonrası kalp tepe atımı arasında güçlü bir negatif ilişki ($r = -0.463$, $p = 0.001$), diastolik tansiyon arasında ise pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0.324$, $p = 0.014$).

Tablo 4.12. Kalp Tepe Atımı ile EKO ve Tansiyon Bulgularının Korelasyon Analizi

Parameter	K.Ö. Kalp Tepe Atımı		K.S. Kalp Tepe Atımı	
	r	p	r	p
K.Ö. IVS dd (mm)(uzun eksen)	-0.312	0.018	-0.287	0.031
K.Ö. IVS dd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	0.396	0.002	0.476	0.001
K.Ö. LV dd (mm)(uzun eksen)	-0.177	0.189	-0.25	0.061
K.Ö. LV dd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	0.387	0.003	0.372	0.004
K.Ö. LV sd (mm)(uzun eksen)	-0.276	0.038	-0.274	0.039
K.Ö. LV sd indeksi (mm/m ²)(uzun eksen)	0.292	0.027	0.347	0.008
K.Ö. RV EF Simpson (%)(uzun eksen)	0.152	0.26	0.065	0.632
K.Ö. Sistolik Tansiyon	0.205	0.127	-0.463	0.001
K.Ö. Diastolik Tansiyon	-0.031	0.817	0.324	0.014
K.Ö. Sistolik Tansiyon Persantil	-0.052	0.703	-0.084	0.536
K.Ö. Diastolik Tansiyon Persantil	0.06	0.649	-0.062	0.649
K.S. Sistolik Tansiyon	-0.028	0.835	-0.121	0.369
K.S. Diastolik Tansiyon	0.122	0.366	0.106	0.431
K.S. Sistolik Tansiyon Persantil	-0.062	0.649	-0.062	0.649
K.S. Diastolik Tansiyon Persantil	-0.085	0.531	0.005	0.969

*K.Ö.: Kemoterapi öncesi, K.S.:Kemoterapi sonrası, İMA: İskemi modifiye albümin, IVS dd: Diyastolik interventriküler septum çapı, LV dd: Diyastolik sol ventrikül çapı, LV sd: Sistolik sol ventrikül çapı, RV EF Simpson: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Simpson Yöntemi)

Tablo 4.13'te, KS-ProBNP düzeyi 200 mg/m² altında(n=46) ve 200 mg/m² üzerinde (n=11) olan değerlere göre hasta verileri ikiye ayrılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında toplam antrasiklin dozu, kardiyak fonksiyon parametreleri (EF, KF, TAPSE), triküspid ve mitral TEİ değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Toplam antrasiklin dozu KS-ProBNP <200 mg/m² grubunda 115±83,43 mg/m², KS-ProBNP >200 mg/m² grubunda ise 94,55±72,30 mg/m² olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,439). KÖ-İMA ve KS-İMA değerleri de iki grup arasında benzer bulunmuştur (p=0,568 ve p=0,927).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) açısından karşılaştırıldığında, KÖ-EF (uzun eksen) KS-ProBNP <200 mg/m² grubunda 70,74±5,47%, KS-ProBNP >200 mg/m² grubunda ise 68,64±4,82% olup, bu fark anlamlı değildir (p=0,247). Benzer şekilde, KS-EF (uzun eksen) değerleri de 71,35±5,98% ve 71,45±4,46% olup istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (p=0,956). Kısa eksen ölçümlerinde de EF ve KF değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Triküspid ve mitral TEİ indeksleri açısından karşılaştırıldığında, KÖ-Triküspid TEİ değerleri KS-ProBNP <200 mg/m² grubunda 0,26±0,07, KS-ProBNP >200 mg/m² grubunda ise 0,25±0,05 olarak bulunmuş olup, fark anlamlı değildir (p=0,638). Benzer şekilde, KÖ-Mitral TEİ değerleri de iki grup arasında benzer bulunmuştur (p=0,945).

Sağ ventrikül fonksiyonlarını gösteren TAPSE değerleri açısından bakıldığında, KÖ-TAPSE değerleri KS-ProBNP <200 mg/m² grubunda 21,57±2,38 mm, KS-ProBNP >200 mg/m² grubunda 22,00±4,00 mm olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,639). KS-TAPSE değerleri de benzer şekilde farklılık göstermemektedir (p=0,774).

Mitral ve triküspid S dalga hızları açısından değerlendirildiğinde, KÖ-Mitral S (cm/sn) değerleri KS-ProBNP <200 mg/m² grubunda 9,59±2,14, KS-ProBNP >200 mg/m² grubunda 9,36±1,80 olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,750). KS-Mitral S (cm/sn) değerleri ise KS-ProBNP >200 mg/m² grubunda 10,18±1,17, KS-PROBNP <200 mg/m² grubunda ise 9,46±1,76 olup, fark anlamlı değildir (p=0,201). Triküspid S (cm/sn) değerleri açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Sonuç olarak, KS-ProBNP düzeyi 200 mg/m²'nin altında ve üstünde olan hastalar arasında toplam antrasiklin dozu, kardiyak fonksiyon ölçümleri (EF, KF, TAPSE), triküspid ve mitral TEİ ile mitral ve triküspid S dalga hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, ProBNP yüksekliği olan hastalarda kardiyak fonksiyonlarda belirgin bir değişiklik olmadığını düşündürmektedir.

Hastalarımızda troponin değerleri kemoterapi öncesi ve sonrasında normal sınırlarda kaldığından bu açıdan karşılaştırma yapılmamıştır.

Tablo 4.13. ProBNP Yüksekliğine Göre Kıyaslamalar

Parametre	KS-ProBNP<200 mg/m ² (n=46),	KS-ProBNP >200 mg/m ² (n=11)	p
	Mean±SD (Medyan)	Mean±SD (Medyan)	
Toplam Antrasiklin Dozu (mg/m ²)	115±83,43 (90)	94,55±72,30 (60)	0,439
K.Ö. İMA	141±100 (99,886)	122±63,06 (99,7)	0,568
K.S. İMA	173±113 (154)	178±134 (150)	0,927
K.Ö. EF (%) (uzun eksen)	70,74±5,47 (72)	68,64±4,82 (67)	0,247
K.S. EF (%) (uzun eksen)	71,35±5,98 (72)	71,45±4,46 (72)	0,956
K.Ö. KF (%) (uzun eksen)	39,54±4,59 (40)	37,82±3,92 (37)	0,256
K.Ö. EF (%) (kısa eksen)	72,50±6,99 (73)	70,09±5,97 (74)	0,297
K.Ö. KF (%) (kısa eksen)	41,30±6,11 (42)	39,18±4,31 (41)	0,282
K.S. KF (%) (uzun eksen)	39,80±5,04 (40)	40,00±3,74 (40)	0,904
K.S. EF (%) (kısa eksen)	70,50±5,57 (70,5)	72,09±3,18 (73)	0,367
K.S. KF (%) (kısa eksen)	39,37±4,47 (39,5)	40,45±2,62 (40)	0,445
K.Ö. Triküspid TEİ	0,26±0,07 (0,265)	0,25±0,05 (0,23)	0,638
K.Ö. Mitral TEİ	0,31±0,06 (0,31)	0,31±0,05 (0,32)	0,945
K.S. Triküspid TEİ	0,25±0,06 (0,26)	0,25±0,10 (0,23)	0,905
K.S. Mitral TEİ	0,31±0,06 (0,30)	0,30±0,04 (0,30)	0,862
K.Ö. TAPSE (mm)	21,57±2,38 (22)	22,00±4,00 (22)	0,639
K.S. TAPSE (mm)	21,74±3,08 (21)	22,09±5,45 (20)	0,774
K.Ö. Mitral S (cm/sn)	9,59±2,14 (9,5)	9,36±1,80 (9)	0,750
K.S. Mitral S (cm/sn)	9,46±1,76 (9)	10,18±1,17 (10)	0,201
K.Ö. Triküspid S (cm/sn)	15,41±2,63 (15)	15,36±2,54 (15)	0,955
K.S. Triküspid S (cm/sn)	15,24±2,81 (15)	15,82±2,68 (15)	0,539

*K.Ö.: Kemoterapi öncesi, K.S.: Kemoterapi sonrası, Pro-BNP: Pro- B tipi natriüretik peptit, İMA: İskemi modifiye albümin, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kısalma fraksiyonu, Triküspid TEİ: Triküspid miyokard performans indeksi (MPI), Mitral TEİ: Mitral miyokard performans indeksi (MPI), Mitral S: Mitral sistolik dalga, TAPSE: Triküspid anüler düzlem sistolik ekskürsyonu

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında lösemi tedavisinde son yıllarda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri, destek tedavilerindeki iyileşmeler ve enfeksiyonların daha etkin yönetimi sayesinde erken ölüm oranları azalmış; beş yıllık sağkalım oranı 1970'lerde %70 seviyelerinde iken günümüzde %90'a kadar yükselmiştir. Bununla birlikte, artan sağkalım oranları, tedaviye bağlı komplikasyonların daha sık görülmesine yol açmakta ve bu komplikasyonlara bağlı mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır (6). Çocukluk çağı lösemi hastalarında antrasiklin tedavisine bağlı gelişen kardiyak etkilenme, ciddi morbidite ve mortalite riskleri taşımaktadır. Bu nedenle, kardiyak komplikasyonların önlenmesi açısından erken tanı ve düzenli takip kritik öneme sahiptir. Antrasiklin kardiyotoksitesi tanısında kesin bir tanı testi olmamamakla birlikte; klavuzlar görüntüleme yöntemleri ve kardiyak biyobelirteçlerin bir arada kullanılması önermektedir (56).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, İMA'nın akut miyokard iskemisi, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda ve farklı klinik durumlarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (4). Literatürde, yetişkin ve pediatrik hasta gruplarında çeşitli klinik durumlara ilişkin İMA düzeylerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Yakut ve ark., yenidoğan hastalarda nekrotizan enterokolit tanısında İMA düzeyinin rolünü araştırmışlar, tanı ve takipte İMA'nın İL-6 ve CRP'den üstün olduğunu göstermişlerdir (116). Asia ve ark., İMA'nın adölesanlarda epilepsinin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (117). Ma ve ark., doksorubisin içeren kemoterapi protokolü alan yetişkin meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada; İMA'nın doksorubisin kaynaklı miyokard hasarının tanısında klinikte kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini ve uzun vadeli kardiyak fonksiyon bozukluğunu öngörmede yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (115). Ancak, pediatrik onkoloji hastalarında antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite ve İMA düzeyleri üzerine yapılmış herhangi bir çalışma literatürde yer almamaktadır.

Antrasiklinler, pediatrik malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlar olup, kardiyotoksik etkileri nedeniyle uzun vadeli kalp sağlığı açısından önemli riskler taşımaktadır. Çocukların gelişmekte olan kalp kasının,

antrasiklinlerin oluşturduğu serbest radikallere daha hassas olduğu ve daha uzun yaşam beklentileri dikkate alındığında, antrasiklinlerin etkilerinin, özellikle kardiyotoksisitenin izlenmesi erişkinlere göre daha da önem taşır. Bu nedenle, İMA'nın antrasiklin tedavisi alan çocuk hastalarda kardiyak hasarın belirlenmesindeki tanısal değerini inceleyerek, erken tanı ve müdahale imkânlarını değerlendirmek hedeflenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 22 hastanın %55'i (n=12) erkektir. Literatürde pediatrik onkoloji hastalarında yapılan benzer çalışmalarda da cinsiyet dağılımının benzer şekilde olduğu izlenmektedir (118-120). Li ve ark.'nın (119) çalışmasında erkek hastaların kardiyotoksisite açısından daha yüksek risk taşıdığı, Cavusoglu ve ark.'nın (120) yaptığı çalışmada ise erkek hastaların %61 oranında daha fazla kardiyak belirteç değişikliği gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, Yazıcı ve ark. (121), tarafından diyabetik ketoasidozlu çocuk hastalarda yapılan çalışmada, oksidatif strese bağlı iskemi modifiye albümin seviyelerinin erkek çocuklarda kız hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda İMA düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı değişmediği izlenmiştir.

Yaşları 1 yaş ile 14 yaş 3 ay arasında değişen (medyan 4,5 yıl, ortalama $5,27 \pm 3,35$ yıl) hastalarımızda yaş ile İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı kanserleri arasında en yaygın görülen tip olarak belirlenmiş olup, relaps oranının yaklaşık %15 olduğu bildirilmiştir (113, 122-126). Çalışmamızda hastaların tanı dağılımı incelendiğinde, ALL'lerin büyük çoğunluğu oluşturduğu (%81,8), relaps olguların ise literatürdeki verilerden yüksek olduğu (%27,2) görülmektedir. Funpipat ve ark.'nın (127) çalışmasında, hastaların %30'u yüksek risk, %55'i orta risk, %15'i ise düşük risk grubuna dahildir. Farklı çalışmalarda yüksek risk grubundaki hastalar %25-55 arasında izlenirken (128, 129) bizim hastalarımızın %95,5'inin yüksek ve çok yüksek risk grubunda yer alması, tedavide kümülatif antrasiklin dozlarının da beklendiği gibi diğer çalışmalardan fazla olduğunu gösterir. Bu durum, merkezimizin özellikle yüksek riskli hastalara kemik

iliği transplantasyonu hizmeti vermesinden ve hastaların seçilmiş olarak merkezimize başvurmasından kaynaklanmaktadır.

Literatürde doksorubisin tedavisi alan yetişkin meme kanseri hastalarında yapılan çalışmada her hastanın toplam 300 mg/m² doksorubisin tedavisi aldığı ve bu hastaların %9,8'inde doksorubisin kaynaklı miyokardiyal hasar saptandığı bildirilmiştir (115). Çalışmamız süresince hastalarımızın ortalama total kümülatif antrasiklin dozu (doksorubisin eşdeğeri) 111±81,23 mg/m²'ye ulaşmıştır. Çalışma süresince kardiyomiyopati gelişen hasta olmamıştır. Kardiyomiyopati bulgularının gözlenmemesi hastalarımızın diğer çalışma guruplarına göre daha düşük kümülatif dozda antrasiklin tedavisi almasına bağlı olabilir. Takipte ortaya çıkabilecek kardiyomiyopati bulguları açısından hastaların uzun dönem kardiyovasküler izlemleri gereklidir (56).

Çalışmamızda, İMA seviyelerinde kemoterapi sonrası anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Literatürde benzer şekilde, antrasiklin bazlı kemoterapilerin miyokardiyal iskemi ile ilişkili İMA seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Luan ve ark. (114) tarafından antrasiklin ve dosetaksel tedavisi alan meme kanseri hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, epirubisin ve siklofosamid kombinasyonu sonrası İMA seviyelerinin anlamlı derecede arttığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, kemoterapinin her bir küründen sonra İMA seviyelerinin kademeli olarak arttığını ve bu durumun kümülatif miyokardiyal stresle ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır. Çocuklarda kemoterapi alan hastalarda İMA değerleri hakkında bir çalışma henüz bulunmamakla birlikte; Yazıcı ve ark. (121) tarafından diyabetik ketoasidoz tanılı pediatrik hastalarda yapılan çalışmada da, oksidatif stresin etkisiyle İMA seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiş ve bu artışın hastaların genel klinik durumu ile korele olduğu bildirilmiştir.

Kemoterapi sonrası İMA seviyelerinin artışının birkaç nedeni bulunmaktadır. Öncelikle, antrasiklin bazlı kemoterapi ajanları serbest radikal üretimini artırarak oksidatif stres mekanizmalarını tetiklemektedir (130). Bu durum, miyokard hücrelerinde iskemiye bağlı protein modifikasyonlarını artırarak İMA seviyelerinde yükselmeye neden olabilir. Ayrıca, kemoterapi ajanlarının kardiyotoksik etkileri

miyokardiyal hipoksi ve hücrel hasara yol açarak dolaşımdaki İMA düzeylerini artırabilir (131). Bir diğer etken ise inflamatuvar yanıtın artmasıdır; kemoterapi sonrası inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi vasküler permeabiliteyi artırarak İMA düzeylerinde belirgin bir artışa sebep olabilir (132). Bu bulgular, çalışmamızdaki İMA seviyelerindeki artışın literatürde bildirilen verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Ancak, farklı kemoterapi rejimleri ve hasta popülasyonlarında İMA seviyelerinin değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, geniş örneklem gruplarıyla yapılan ileri çalışmalar, İMA'nın kardiyotoksiste belirteci olarak kullanılabilirliğini daha iyi anlamak açısından faydalı olacaktır.

Ekokardiyografik analizlerimizde, kemoterapi öncesi ve sonrası ölçümlerde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Özellikle diyastolik septum ve sol ventrikül çapları ve bunların vücut yüzey alanına indekslenmiş ölçümleri ile sağ ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu tedavi sonrası anlamlı olarak değişmiştir. Kemoterapi sonrası ventriküler duvar kalınlığında artış, sol ventrikül diyastolik ve sistolik çaplarında belirgin azalma ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş görülmüştür. Bu durum kalbin diyastolik dolum kapasitesindeki değişikliklerden kaynaklanabilir.

Literatürde, kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında ekokardiyografik parametrelerde erken dönem değişikliklerin tespit edildiği çalışmalar mevcuttur. Border ve ark. (133) tarafından yapılan bir çalışmada, pediatrik kanser tedavisi alan hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonunda (KF, EF) belirgin değişiklikler gözlemlendiği ve bu değişikliklerin kemoterapi sonrası yıllar içinde giderek ilerleyebileceği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Fashafsha ve ark. (134) çalışmasında da ilk kemoterapi küründen sonra hastaların %6,1'inde sol ventrikül EF'de %10'dan fazla düşüş ve %22,4'ünde subklinik miyokardiyal disfonksiyon tespit edilmiştir. Özbay ve ark. (135) tarafından yapılan bir çalışmada ise, antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası mekanik ve elektriksel fonksiyonların bozulduğu ve bu değişikliklerin tedavi sonrası en az 3 ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu iki farklı düzlemde (uzun eksen ve kısa eksen) değerlendirilmiş olmasına rağmen tedavi sonrası bu değerlerde belirgin değişiklik saptanmamıştır. Septum kalınlığındaki artış ile sağ

ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki anlamlı azalma sağ ventrikülün kemoterapi sonrası daha erken etkilendiğine işaret edebilir. Diğer taraftan bu anlamlı azalma normal sınırlar içinde kalmıştır. Ekokardiyografinin sağ ventrikül fonksiyonunu belirlemedeki kısıtlılıkları bilinmektedir. Retrosternal yerleşimi, kendine özgü geometrik şekliyle standart geometrik modellemelere uymaması, trabekülasyonun endokardiyal sınırların net belirlenmesine engel olması, sağ ventrikül serbest duvarının görüntüleme penceresine tam girmemesi, çıkış yolunun hacim ve fonksiyon değerlendirmelerine dahil edilememesi bu kısıtlılıkların ana nedenleri arasındadır (67). Çalışmamızda sağ ventrikül lateral duvar ölçümleri yapılmadığından septumda gördüğümüz değişikliğin sağ ventrikül lateral duvarında da izlenip izlenmediği konusunda yorum yapmak mümkün değildir. Septumdaki değişiklikler interventriküler ilişki nedeniyle sol ventrikülü ve onun doluş paternini de etkileyebilir. Hipertrofik septum erken dönemde sol ventrikülün sistolik ve diyastolik çaplarında azalmaya yol açabilir. Ancak, daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak (örneğin üç boyutlu eko, speckle tracking strain eko yöntemleri) bu değişikliklerin daha ayrıntılı anlaşılması sağlanabilir.

Karpuz ve ark. (136) çalışmasında antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda erken dönem EKG değişikliklerinin minimal olduğu, ancak uzun dönem takiplerde QT uzaması ve repolarizasyon bozukluklarının belirgin hale gelebildiği bildirilmiştir. Peter ve ark. (137) tarafından yapılan çalışmada, pediatrik onkoloji hastalarında kemoterapi sonrası QT uzaması %23,5 oranında gözlenmiş olup, ST segment değişikliklerinin daha az yaygın olduğu rapor edilmiştir. Liang ve ark. (138) çalışmasında, kemoterapi sonrası elektrokardiyografik değişimlerin çoğunlukla subklinik olduğu ve hastaların büyük bölümünde başlangıçta belirgin semptom vermediği bildirilmiştir. Çalışmamızda KT öncesi ve sonrası EKG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kalp tepe atımı, PR aralığı, QRS süresi ve QTc aralığında KT sonrası değişiklikler kaydedilmiş olsa da bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, takipte ortaya çıkabilecek QT uzaması ve repolarizasyon değişiklikleri açısından hastaların uzun dönem kardiyovasküler izlemelerine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, İMA düzeyleri ile total antrasiklin dozu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda miyokardiyal hasar ve oksidatif stresin antrasiklin dozu ile arttığını göstermektedir. Literatürde benzer şekilde, antrasiklin dozunun yükselmesiyle İMA seviyelerindeki artış arasındaki korelasyonun doğrulandığı çalışmalar mevcuttur. Luan ve ark. (114) epirubisin ve siklofosamid kombinasyonu alan hastalarda kümülatif antrasiklin dozu arttıkça miyokardiyal iskemi belirteci olan İMA'nın da belirgin olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Antrasiklin dozu arttıkça miyokardiyal hasarın ve oksidatif stresin şiddetlendiği, bunun da dolaşımdaki İMA seviyelerini artırdığı düşünülmektedir.

Ardelean ve ark. (118) tarafından yapılan bir çalışmada, antrasiklin dozu arttıkça miyokardiyal stres belirteçleri olan Troponin I ve NT-proBNP seviyelerinde yükselme gözlemlenmiş, bu durumun kemoterapiye bağlı kardiyotoksisiteyi işaret edebileceği bildirilmiştir. Çalışmada, antrasiklin dozu arttıkça global longitudinal strain ölçümlerinde bozulma tespit edilmiş ve kardiyotoksisite riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, Pour ve ark. (139) tarafından yapılan bir çalışmada, 120-150 mg/m² antrasiklin alan pediatrik hastalarda NT-proBNP seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve bu artışın antrasiklin dozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda İMA ile pro-BNP ve troponin de incelenmiş, kemoterapi sonrası bu iki belirteçte anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca İMA ile NT-proBNP ve Troponin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bazı kemoterapi kürleri sonrası pro-BNP değerleri (n=11) normal sınır olan 200 mg/m²'nin üzerinde izlenmiştir. Hastalar BNP değeri yüksek olanlar ve normal olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldığında da kümülatif antrasiklin dozu ve ekokardiyografik ölçümler (Sol ve sağ ventrikül EF, KF, TAPSE, triküspid ve mitral TEİ, mitral ve triküspid S dalga hızları) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalarımızda troponin değerleri normal laboratuvar sınırları içinde kalıp kemoterapi sonrası anlamlı artış göstermese de kümülatif antrasiklin dozu ile arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Denek sayısının daha fazla olduğu geniş çalışmalarda bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşabilir.

Biyokimyasal belirteçlerin yarılanma ömürleri, klinik tanı ve hasta yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Troponin, İMA ve NT-proBNP farklı salınım dinamiklerine ve yarılanma ömürlerine sahiptir. Troponin I, miyokard enfarktüsüne bağlı kardiyomiyosit hasarını takiben saatler içinde yükselir ve 7–20 saatlik bir yarılanma ömrüyle uzun süre kanda saptanabilir. NT-proBNP, ventrikül duvarındaki gerilimin artmasına yanıt olarak salınır; salınımı görece yavaş olup kandaki yarılanma ömrü 60–120 dakika arasındadır. İMA ise iskemiye karşı çok daha erken bir yanıt verir; dakikalar içinde yükselmeye başlar, 6–12 saat boyunca yüksek düzeyde kalır ve genellikle 12. saatin ardından normale döner. Çalışmamızda tedavi öncesi ve kemoterapiden 4 saat sonra yapılan ölçümlerde, İMA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiş; buna karşın Troponin I ve NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bu bulgu, İMA'nın antrasiklin kaynaklı kardiyak iskemiye hızlı yanıt verebilen bir belirteç olduğunu ve hücreyel düzeyde hasar oluşmadan önce bile subklinik kardiyak etkileri gösterebileceğini düşündürmektedir. Troponin I'nin daha çok miyosit nekrozu ile ilişkili olması ve NT-proBNP'nin ventriküler stres gibi daha kronik süreçleri yansıtmaması, bu belirteçlerin 4 saatlik bir zaman diliminde değişiklik göstermemesini açıklayabilir. Sonuçlar, İMA'nın antrasiklinin akut miyokardiyal etkisini göstermekte diğer belirteçlere göre daha hassas olduğunu düşündürebilir. Bununla birlikte, bulguların daha geniş örneklemli, uzun süreli ve çok zamanlı ölçümler içeren ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Literatürde, bazı çalışmalarda İMA ile NT-proBNP ve Troponin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon rapor edilirken, bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır. Patil ve ark.'nın akut koroner sendrom hastalarında yaptıkları çalışmada İMA ve troponin düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir (140). Falkensammer ve ark. (141) tarafından yapılan bir çalışmada ise İMA seviyelerinin kardiyovasküler olayları öngörmede NT-proBNP'den daha güçlü bir belirteç olduğu bildirilmiş ve NT-proBNP'nin bazı hastalarda İMA ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Pipikos ve ark. (142) çalışmasında, NT-proBNP seviyelerinin miyokardiyal iskemi varlığında yükseldiği ancak İMA ile doğrudan korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu bulgular, İMA'nın miyokardiyal stres ve oksidatif hasarın bağımsız

bir belirteci olabileceğini ve NT-proBNP ya da Troponin gibi kardiyak belirteçlerle her zaman korelasyon göstermeyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, İMA'nın antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi özellikle akut dönemde değerlendirmede iyi bir parametre olduğuna işaret etmektedir. Ancak diğer belirteçlerin aksine İMA'nın normal değer aralığı ve patolojik kabul edilebilecek bir sınır değeri belirlenmemiştir. Özellikle çocuklarda hasta sayısının yüksek olduğu çok merkezli çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır. Diğer taraftan İMA'nın tek başına kardiyotoksisite izleminde yeterli olmayabileceğini, diğer kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılması gerektiği akılda tutulmalıdır.



Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır:

- **Küçük Hasta Popülasyonu:** Çalışmamız görece az sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. Daha geniş örneklem grupları ile bulguların doğrulanması gerekmektedir.
- **Takip Süresinin Sınırlı Olması:** Uzun vadede kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkiler yeterince değerlendirilememiştir. Antrasiklin bazlı kemoterapinin geç dönem kardiyotoksik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun süreli izleme dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- **Tek Merkezli Çalışma:** Çalışma yalnızca tek bir merkezde yürütülmüştür, bu da sonuçların farklı popülasyonlar ve merkezler için genellenmesini zorlaştırabilir.
- **Kemoterapi Rejimlerinin Çeşitliliği:** Hastalar farklı kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmiş olabilir, bu da sonuçların homojenliğini sınırlayabilir.

6. SONUÇLAR

‘Pediatrik Onkoloji Hastalarında İskemi Modifiye Albümin Düzeyinin, Antrasiklin Kaynaklı Miyokard Hasarının Değerlendirilmesindeki Klinik Önemi’ konulu çalışmanın sonuçları;

1. **Demografik Veriler:** Çalışmaya katılan 22 hastanın %45’i kız, %55’i erkekti. İMA düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı değişmediği görüldü. Yaş ortalaması $5,27 \pm 3,35$ yıl olup, yaş aralığı 1 yıl ila 14 yıl 3 ay arasında değişmekteydi. Yaş ile İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
2. **Tanı Dağılımı:** En yaygın tanı grubu B ALL (%59,1) olurken, hastaların %13,6’sı AML, %22,7’si Relaps ALL ve %4,5’i Relaps AML tanısı aldı.
3. **Risk Dağılımı:** Hastaların %27,3’ü çok yüksek risk grubunda, %68,2’si yüksek risk grubunda ve %4,5’i orta risk grubunda yer aldı.
4. **İMA Değerleri:** Kemoterapi sonrası İMA düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edildi ($p=0,001$).
5. **İMA ve Antrasiklin Dozu Korelasyonu:** İMA düzeyleri ile total antrasiklin dozu arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (kemoterapi öncesi $r=0.348$, $p=0.008$; kemoterapi sonrası $r=0.349$, $p=0.008$).
6. **EKG Değişiklikleri:** Kalp tepe atımı, PR aralığı, QRS süresi ve QTc aralığında KT sonrası değişiklikler gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
7. **EKO Değişiklikleri:** IVS dd, IVS dd indeksi, LV dd, LV dd indeksi, LV sd, LV sd indeksi ve RV EF Simpson değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlemlendi.
8. **İMA ve Kardiyak Belirteçler:** Çalışmamızda İMA ile NT-proBNP ve Troponin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın sonuçları, antrasiklin bazlı kemoterapi alan pediatrik hastalarda İMA düzeylerinin kardiyotoksisite değerlendirmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, elde edilen bulguların klinik uygulamalara entegrasyonu için daha geniş hasta gruplarında, uzun vadeli ve çok merkezli ileri çalışmalar gereklidir. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin patofizyolojisinin daha

iyi anlaşılabilmesi adına, İMA'nın diğer kardiyak belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi ve prognostik değerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.



ÖZET

Pediyatrik Onkoloji Hastalarında İskemi Modifiye Albümin Düzeyinin, Antrasiklin Kaynaklı Miyokard Hasarının Değerlendirilmesindeki Klinik Önemi

Amaç; bu çalışmanın amacı, akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi alan pediatrik hastalarda antrasikline bağı kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde iskemi modifiye albümin düzeyinin tanısal ve prognostik önemini, antrasiklin dozu ve kardiyotoksisite için bilinen diğer belirteçler ile iskemi modifiye albümin düzeyinin ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot; Çalışmaya Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan 12.05.2023 tarihinde 2023-08/293 karar numarası ile tıbbi etik kurul izni alındıktan sonra başlanmıştır. Prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bulgular; Çalışmada 22 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların Hastaların %45'i (n=10) kız, %55'i (n=12) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $5,27 \pm 3,35$ yıl saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında B ALL en yaygın (%59,1) tanıdır ve en fazla (%68,2) yüksek risk grubunda hastalar yer almaktadır. Çalışmada İMA seviyelerinde KT sonrası anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (p=0,001). KT sonrası EKO bulgularından özellikle IVS dd, IVS dd indeksi, LV dd, LV dd indeksi, LV sd, LV sd indeksi ve RV EF Simpson parametrelerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (p<0,05). EKG bulgularında anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir (p>0,05). İMA düzeyleri ile Total Antrasiklin Dozu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (kemoterapi öncesi $r=0.348$, $p=0.008$ ve kemoterapi sonrası $r=0.349$, $p=0.008$).

Sonuçlar; çalışmamızın sonuçları, antrasiklin bazlı kemoterapi alan pediatrik hastalarda İMA düzeylerinin kardiyotoksisite değerlendirmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler; Pediatrik onkoloji, İskemi Modifiye Albümin (İMA), Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite, Akut Lösemi

ABSTRACT

Ischemia-Modified Albumin Levels in Pediatric Oncology Patients: Clinical Significance in the Assessment of Anthracycline-Induced Myocardial Injury

Aim: The aim of this study is to investigate the diagnostic and prognostic significance of ischemia-modified albumin (IMA) levels in evaluating anthracycline-induced cardiotoxicity in pediatric patients receiving treatment for acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). Additionally, the study aims to explore the relationship between ischemia-modified albumin levels, anthracycline dosage, and other known cardiotoxicity biomarkers.

Materials and Methods: The study was initiated after obtaining approval from the Acibadem University Medical Research Ethics Committee on 12.05.2023 with the decision number 2023-08/293. It is a prospective descriptive study.

Results: A total of 22 patients were evaluated in the study. Of these, 45% (n=10) were female, and 55% (n=12) were male. The mean age of the patients was 5.27 ± 3.35 years. Among the included patients, B ALL was the most common diagnosis (59,1%), and the majority (68.2%) were classified in the high-risk group. A significant increase in IMA levels was observed after chemotherapy ($p=0.001$). In echocardiographic evaluations, significant changes were detected in IVS dd, IVS dd index, LV dd, LV dd index, LV sd, LV sd index, and RV EF Simpson parameters ($p<0.05$), whereas no significant differences were observed in electrocardiographic (ECG) findings ($p>0.05$). A positive correlation was found between IMA levels and total anthracycline dose (pre-chemotherapy $r=0.348$, $p=0.008$; post-chemotherapy $r=0.349$, $p=0.008$).

Conclusion: The results of our study suggest that IMA levels may serve as a potential biomarker for assessing cardiotoxicity in pediatric patients receiving anthracycline-based chemotherapy.

Keywords: Pediatric oncology, Ischemia-Modified Albumin (IMA), Anthracycline-induced cardiotoxicity, Acute leukemia

KAYNAKLAR

1. Averill LW, Acikgoz G, Miller RE, Kandula VV, Epelman M. Update on pediatric leukemia and lymphoma imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34(6):578-99.
2. Hussen NH, Hasan AH, Muhammed GO, Yassin AY, Salih RR, Esmail PA, et al. Anthracycline in medicinal chemistry: mechanism of cardiotoxicity, preventive and treatment strategies. *Current Organic Chemistry*. 2023;27(4):363-77.
3. Cheuk DK, Sieswerda E, van Dalen EC, Postma A, Kremer LC. Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD008011.
4. Su X, Zhang K, Guo F, Yuan B, Wang C, Xiao L, et al. Ischemia-modified albumin, a predictive marker of major adverse cardiovascular events in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clinical biochemistry*. 2013;46(15):1410-3.
5. Benetou D-R, Stergianos E, Geropeppa M, Ntinopoulou E, Tzanni M, Pourtsidis A, et al. Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019;60(3):152-64.
6. Toret E, Kar YD, Turhan AB, Özdemir ZC, Bör Ö. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42(3):296-300.
7. Juárez-Velázquez M, Salas-Labadía C, Reyes-León A, Navarrete-Meneses M, Fuentes-Pananá E, Pérez-Vera P. Genetic markers in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clinical epidemiology of acute lymphoblastic leukemia-from the molecules to the clinic*. 2013;3:193-235.
8. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Merli P, Bernardin AG, Galeotti A, et al. Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia. *Cancers*. 2020;12(6):1634.
9. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia—acute lymphoblastic leukemia. *Medscape general medicine*. 2005;7(1):23.
10. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *Journal of cancer epidemiology*. 2014;2014(1):865979.

11. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Elsevier; 2016. 413-58 p.
12. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. *International Journal of Cancer*. 2005;117(6):1020-31.
13. Lee K-M, Ward MH, Han S, Ahn HS, Kang HJ, Choi HS, et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leukemia research*. 2009;33(2):250-8.
14. Knudson Jr AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971;68(4):820-3.
15. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology Section 4: Management of Common Cancers of Childhood: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
16. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood Section 14; Hematologic Malignancy, Chapter 52: Elsevier Health Sciences; 2014.
17. Derneği TH. Akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu. Ankara: Efil Yayınevi. 2011.
18. TURGUT B, TEKİNALP A. Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Belirleyiciler. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2017;10(1):47-52.
19. Bene M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig W-D, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
20. Yümlü K. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(1):83-90.
21. AIEOP-BFM ALL 2017 International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia A randomized phase III study conducted by the AIEOP-BFM study group. Protocol version 1.5 Date: 01.07.2018 EudraCT Number AIEOP-BFM ALL 2017: 2016-001935-12
22. Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019, AML-BFM 2019 protokolü.

23. Pui C-H. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44(4):831-46.
24. Oski F, Brugnara C, Nathan D. A diagnostic approach to the anemic patient. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 2003;5:375-84.
25. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics*. 2015;62(1):61-73.
26. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi AML. *Çocuk Dergisi*. 2012;12(4):153-8.
27. Ishii H, Yano S. New Therapeutic Strategies for Adult Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11).
28. Ronghe M, Burke G, Lowis S, Estlin E. Remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: clinical and cellular pharmacology of vincristine, corticosteroids, L-asparaginase and anthracyclines. *Cancer treatment reviews*. 2001;27(6):327-37.
29. Margolin JF. Acute lymphoblastic leukemia. *Principle and Practice of Pediatric Oncology*. 1997:409-62.
30. Krohn K. Anthracycline Chemistry and Biology II : Mode of Action, Clinical Aspects and New Drugs / Volume Edited by Karsten Krohn. 2: Springer Science 2008.
31. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*. 2004;56(2):185-229.
32. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC cancer*. 2010;10:1-14.
33. Douedi S, Carson MP. Anthracycline Medications (Doxorubicin). *StatPearls. Treasure Island (FL)*2025.
34. Johnson-Arbor K, Dubey R. Doxorubicin. *StatPearls*. 2017.
35. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation*. 2000;102(17):2105-10.

36. Beretta GL, Zunino F. Molecular mechanisms of anthracycline activity. *Anthracycline Chemistry and Biology II: Mode of action, clinical aspects and new drugs*. 2008:1-19.
37. Chen SH, Chan N-L, Hsieh T-s. New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. *Annual review of biochemistry*. 2013;82(1):139-70.
38. Flynn Jr CM. Hydrolysis of inorganic iron (III) salts. *Chemical Reviews*. 1984;84(1):31-41.
39. Le Bot MA, Bégué JM, Kernaléguen D, Robert J, Ratanasavanh D, Airiau J, et al. Different cytotoxicity and metabolism of doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, esorubicin and idarubicin in cultured human and rat hepatocytes. *Biochemical pharmacology*. 1988;37(20):3877-87.
40. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017;31:63-75.
41. Torti FM, Bristow MM, Lum BL, Carter SK, Howes AE, Aston DA, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res*. 1986;46(7):3722-7.
42. Evison BJ, Sleebs BE, Watson KG, Phillips DR, Cutts SM. Mitoxantrone, more than just another topoisomerase II poison. *Medicinal research reviews*. 2016;36(2):248-99.
43. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca LabTech A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(2):517-22.
44. Mele D, Nardoza M, Spallarossa P, Frassoldati A, Tocchetti CG, Cadeddu C, et al. Current views on anthracycline cardiotoxicity. *Heart failure reviews*. 2016;21:621-34.
45. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):877-85.
46. B. Diamond M, I. Franco V, L. Miller T, E. Lipshultz S. Preventing and treating anthracycline-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Current Cancer Therapy Reviews*. 2012;8(2):141-51.

47. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, DAVIS Jr HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91(5):710-7.
48. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768-801.
49. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(2):545-50.
50. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The lancet oncology*. 2010;11(10):950-61.
51. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Archives of internal medicine*. 2010;170(14):1247-55.
52. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(4):1544-52.
53. Ding Y, Du K, Niu YJ, Wang Y, Xu X. Genetic Susceptibility and Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022:5818612.
54. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
55. Schimmel KJ, Richel DJ, Van den Brink RB, Guchelaar H-J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer treatment reviews*. 2004;30(2):181-91.
56. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for

Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022;23(10):e333-e465.

57. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(10):1906-10.

58. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Archives of disease in childhood*. 1996;75(5):416-22.

59. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *The American journal of cardiology*. 1989;64(1):66-75.

60. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005;26(11):1115-40.

61. Kimball TR, Michelfelder EC. Echocardiography: basic principles and imaging. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adult*, 8th ed, Philadelphia, Lippencott Williams and Wilkins, pp:134-172, 2013.

62. Ayabakan C. Ekokardiyografi: Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri. Cilt 3. Kalp Hastalıkları 1. Baskı*, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, pp: 2992-3001; 2018. .

63. Ayabakan C. Ekokardiyografi: Celiker A, Ayabakan C (eds). *Erişkinde Konjenital Kalp Hastalığı. 1. Baskı*, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri pp: 78-96; 2022.

64. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clinical Research in Cardiology*. 2008;97:318-26.

65. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93.

66. Taçoy G, Çengel A. Güncel bilgilerin ışığında sağ ventrikül. Archives of the Turkish Society of Cardiology/Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2014;42(6).
67. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685-713.
68. Romero-Perez D, Fricovsky E, Yamasaki KG, Griffin M, Barraza-Hidalgo M, Dillmann W, et al. Cardiac uptake of minocycline and mechanisms for in vivo cardioprotection. J Am Coll Cardiol. 2008;52(13):1086-94.
69. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(8):1543-9.
70. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(4):878-86.
71. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. Circulation. 2006;113(10):e396-e8.
72. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J, Daniëls O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. Ultrasound in medicine & biology. 2000;26(7):1099-108.
73. Yağci-Küpelı B, Varan A, Yorgun H, Kaya B, Büyükpamukçu M. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2012;8(4):368-74.
74. Hodge DO, Tajik AJ. New Index of Combined Systolic and. J cardiol. 1995;26:357-66.
75. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. Journal of the American Society of Echocardiography. 2006;19(12):1438-45.
76. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in

normal children and patients with Ebstein anomaly. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1998;11(9):849-56.

77. Ayhan SS, Özdemir K, Kayrak M, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Eren Ö, et al. The evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: comparison of Doppler and tissue Doppler-derived myocardial performance index. *Cardiology Journal*. 2012;19(4):363-8.

78. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anti-cancer drugs*. 2011;22(5):468-72.

79. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug safety*. 2008;31:459-67.

80. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One*. 2014;9(5):e96736.

81. Lu P, editor *Monitoring cardiac function in patients receiving doxorubicin*. *Seminars in nuclear medicine*; 2005: Elsevier.

82. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1998;27(1):53-68.

83. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clinical chemistry*. 2015;61(9):1164-72.

84. 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. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*. 2001;37(1):4-9.

85. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, Takamatsu H, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta haematologica*. 2001;104(4):158-63.

86. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *European journal of heart failure*. 2004;6(3):261-8.

87. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *International journal of cardiology*. 2006;108(2):212-5.
88. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(2):145-53.
89. Reagan WJ, York M, Berridge B, Schultze E, Walker D, Pettit S. Comparison of cardiac troponin I and T, including the evaluation of an ultrasensitive assay, as indicators of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicologic pathology*. 2013;41(8):1146-58.
90. Sheehan P, Vasikaran S. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clinical biochemist reviews*. 2001;22(2):53-65.
91. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future cardiology*. 2012;8(4):647-70.
92. La Rocca G, Di Stefano A, Eleuteri E, Anzalone R, Magno F, Corrao S, et al. Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure. *Basic research in cardiology*. 2009;104:307-20.
93. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):809-16.
94. Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ, Van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-8.
95. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;296(2):H404-12.
96. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with

acutely decompensated heart failure. *European journal of heart failure*. 2010;12(8):826-32.

97. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European heart journal*. 2009;30(19):2346-53.

98. Wang F, Guo Y, Yu H, Zheng L, Mi L, Gao W. Growth differentiation factor 15 in different stages of heart failure: potential screening implications. *Biomarkers*. 2010;15(8):671-6.

99. Tan L-L, Lyon AR. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2018;20:1-14.

100. Bansal N, Akam-Venkata J, Franco VI, Lipshultz SE. Heart failure in pediatric oncologic disease. *Heart Failure in the Child and Young Adult*: Elsevier; 2018. p. 425-43.

101. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. Expert opinion on drug safety. 2006;5(6):791-809.

102. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Disease Markers*. 2021;2021(1):9945424.

103. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *European Journal of Biochemistry*. 2001;268(1):42-8.

104. Collinson P, Gaze D. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(9):1025-8.

105. Bar-Or D, Winkler JV, VanBenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *American heart journal*. 2001;141(6):985-91.

106. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(4):311-5.

107. Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Medical Principles and Practice*. 2006;15(4):322-4.

108. Dahiya K, Kumar R, Dhankhar R, Verma M, Kumari A, Roy PS, et al. Status of ischemia modified albumin in athletes before and after moderate exercise. *The Open Biomarkers Journal*. 2018;8(1).
109. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes—review and clinical implications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(2):177-84.
110. Collinson P, Rao A, Canepa-Anson R, Joseph S. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Annals of clinical biochemistry*. 2003;40(2):156-60.
111. Resano-Barrio P, Alfaro E, Solano-Pérez E, Coso C, Cubillos-Zapata C, Díaz-García E, et al. Analysis of the Ischemia-Modified Albumin as a Potential Biomarker for Cardiovascular Damage in Obstructive Sleep Apnea Patients with Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(10):9019.
112. Kosem A, Hakligor A, Yucel D. Effects of calcium (II), magnesium (II), copper (II) and iron (II) ions on ischemia modified albumin. *Turkish journal of biochemistry-turk biyokimya dergisi*. 2008;33(1):31-4.
113. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:26.
114. Luan XD, Zhao KH, Hou H, Gai YH, Wang QT, Mu Q, et al. Changes in ischemia-modified albumin in myocardial toxicity induced by anthracycline and docetaxel chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32):e7681.
115. Ma Y, Kang W, Bao Y, Jiao F, Ma Y. Clinical significance of ischemia-modified albumin in the diagnosis of doxorubicin-induced myocardial injury in breast cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e79426.
116. Yakut I, Tayman C, Oztekin O, Namuslu M, Karaca F, Kosus A. Ischemia-modified albumin may be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):170-7.
117. Asia P, Sharma A, Kumar Ahirwar A, Garg S, Elgiva John J, Gopal N. The study of ischemia modified albumin as an early biomarker of epilepsy in adolescent population: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(2):183-7.
118. Ardelean AM, Olariu IC, Isac R, Jurac R, Stolojanu C, Murariu M, et al. Correlation of Speckle-Tracking Echocardiography with Traditional Biomarkers in Predicting Cardiotoxicity among Pediatric Hemato-Oncology Patients: A

Comprehensive Evaluation of Anthracycline Dosages and Treatment Protocols. *Children*. 2023;10.

119. Li J, Js W, Zx X, Wang W, Wang L-Y, Gy M, et al. Correlations among copeptin, ischemia-modified albumin, and the extent of myocardial injury in patients with acute carbon monoxide poisoning. *Genetics and molecular research : GMR*. 2015;14 3:10384-9.

120. Cavusoglu Y, Korkmaz Ş, Demirtaş S, Gencer E, Şaşmaz Hİ, Mutlu F, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15:611 - 7.

121. Yazıcı MU, Ayar G, Savaş-Erdeve Ş, Azapağası E, Neşelioğlu S, Erel Ö, et al. Role of Ischemia Modified Albumin Serum Levels as an Oxidative Stress Marker in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. 2019.

122. Kamil N, Kamil S. Pediatric Cancer Incidences. *Archives in Cancer Research*. 2016;4.

123. Saleem MZ, Haq MZu, Badsha S. Distribution of Childhood Malignancies at Combined Military Hospital, Rawalpindi. *Pak Armed Forces Med J* 2012;62(4):592-5.

124. Pandey AC, Singh A, Kumar V, Prakash J, Runu R, Thakur VK, et al. Pediatric cancers in Bihar: A retrospective tertiary cancer center study. *South Asian Journal of Cancer*. 2020;9:53 - 5.

125. Siegel DA, Li J, Henley SJ, Wilson R, Lunsford NB, Tai EW, et al. Geographic Variation in Pediatric Cancer Incidence — United States, 2003–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67:707 - 13.

126. Arqowb KH. Pediatric cancer incidence & survival 2001–2011 for Jordanian population. *Journal of emergency medicine, trauma and acute care*. 2016;2016:6.

127. Fungpipat P, Sophonphan J, Sosothikul D, Suppipat K. Redefining clinical risk classification in children with precursor B cell acute lymphoblastic leukemia using pre-treatment absolute lymphocyte count. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57:953 - 6.

128. Karol SE, Pui C-H. Personalized therapy in pediatric high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2020;11.

129. Silva KAdS, Rechenmacher C, Morais RVd, Michalowski MB, Daudt LE. Are there regional variations in the presentation of childhood leukemia? *Clinical & Biomedical Research*. 2021.
130. Carrasco R, Castillo RL, Gormaz JG, Carrillo M, Thavendiranathan P. Role of Oxidative Stress in the Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021.
131. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Molecular and Clinical Oncology*. 2019;11:15 - 23.
132. Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Failure Reviews*. 2020;26:881 - 90.
133. Border WL, Sachdeva R, Stratton KL, Armenian SH, Bhat AH, Cox DE, et al. Longitudinal Changes in Echocardiographic Parameters of Cardiac Function in Pediatric Cancer Survivors. *JACC: CardioOncology*. 2020;2:26 - 37.
134. Fashafsha ZZA, Chomakhidze PS, Mesitskaya DF, Suvorov AY, Sekacheva MI, Poddubskaya EV, et al. Early echocardiographic alterations in cancer patients during chemotherapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022.
135. Özbay B, Şimşek E, Kemal HS, Çakar B, Yavuzgil O. Anthracycline Chemotherapy-Induced Electro-Mechanical Changes: Strain Echocardiography Combined with Repolarization Parameters on Electrocardiography to Predict Early Cardiotoxicity. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2022;50(7):478-84.
136. Karputs IA, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, Snezhitskaya EA, Kropa OM, Korabach IN, et al. The Potential Of Using The Dynamics Of Electrocardiographic Parameters in Detecting Cardiotoxicity 12 Months After The End Of Chemotherapy For Breast Cancer With Doxorubicin. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(2):127-36.
137. Peter I, Aliyu I, Shehu U, Ibrahim U. Electrocardiographic characteristics of Nigerian children on anthracycline-based chemotherapy: A preliminary report. *Heart India*. 2017;5:31 - 4.
138. Liang X, Wang Y, Yin X, Gong X, Pan S, Chen Z, et al. Electrocardiographic Characteristics of Breast Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Cardiology Research and Practice*. 2020;2020.

139. Pour KG, Shamsian S, Vaziri F, Roxana, Aghakhani, Arzanian MT, editors. Evaluation of Anthracycline Effects on NT-ProBNP Plasma Level in Children with Malignancy 2017.
140. Patil SM, Banker MP, Padalkar RK, Pathak AP, Bhagat SS, Ghone RA, et al. The clinical assessment of ischaemia modified albumin and troponin I in the early diagnosis of the acute coronary syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(5):804-8.
141. Falkensammer J, Frech A, Duschek N, Gasteiger S, Stojaković T, Scharnagl H, et al. Prognostic relevance of ischemia-modified albumin and NT-proBNP in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2015;438:255-60.
142. Pipikos T, Kapelouzou A, Tsilimigras DI, Fostinis Y, Pipikou M, Theodorakos A, et al. Stronger correlation with myocardial ischemia of high-sensitivity troponin T than other biomarkers. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(5):1674-83.

EKLER

