

Antrasiklin uygulanmış çocuk hastaların miyokardiyal performanslarının değerlendirilmesi

Evaluation of myocardial functions in children receiving anthracyclines

Yılmaz YOZGAT¹, Vedat OKUTAN², Ahmet Emin KÜREKÇİ³, Abdullah Avni ATAY³, Utku KARAARSLAN¹, Mustafa Koray LENK², Okan ÖZCAN³

¹İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir
²Gulhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara
³Gulhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda antrasiklin tedavisi almış akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalar ekokardiyografik ölçümler kullanılarak antrasiklin kardiyotoksitesisi açısından değerlendirilmiş ve kardiyotoksitesiyi istatistiksel olarak anlamlı gösteren ekokardiyografik parametreler belirlenmiştir.

Yöntemler: Çalışmaya antrasiklin tedavisi almış akut lenfoblastik lösemili 30 (ortalama 9.87±3.92 yaş, 13'ü erkek, 17'si kız) hasta ile, aynı yaş grubundan 30 sağlıklı çocuk alındı. Kardiyak fonksiyonları ekokardiyografik olarak iki boyutlu, M-mode, PW Doppler ve PW doku Doppler yöntemleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunun sol ventrikül kısalma fraksiyonda (KF) kontrol grubuna göre belirgin azalma saptandı (36.09±3.17 ve 39.65±3.21, p=0.03). Hasta grubunun diyastolik fonksiyonlarında ise kontrol grubuna göre hem akım hem de doku Doppler ile değişiklik saptanmadı. Sağ ventrikül (Sağ V) akım E/A hasta grubunda 1.36±0.29, kontrol grubunda 1.34±0.69 (p>0.05). Sol ventrikül (Sol V) akım E/A hasta grubunda 1.53±0.31, kontrol grubunda 1.58±0.35 (p>0.05) idi. Miyokardiyal performans indeksi (MPI) hasta grubunda PW doppler ve PW doku doppler yöntemi kullanılarak hesaplandı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Sağ V akım MPI 0.39±0.02 ve 0.33±0.03 (p<0.01). Sol V akım MPI 0.41±0.08 ve 0.34±0.04 (p<0.01). Sağ V doku MPI 0.44±0.04 ve 0.39±0.05 (p<0.01). Sol V doku MPI 0.42±0.02 ve 0.36±0.01 (p<0.01).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları antrasiklin kardiyotoksitesisini belirlemede MPI ve sistolik fonksiyonlardaki değişimin, diyastolik fonksiyonlara göre daha iyi birer gösterge olduğunu göstermiştir. Sağ ve Sol V doku MPI antrasikline bağlı geç kardiyotoksitesiyi göstermede öncelikli olarak kullanılabilir olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Miyokardiyal performans indeksi, kardiyotoksitesite, antrasiklin, akut lenfoblastik lösemi

ABSTRACT

Objective: In our study, using echocardiographic measurements, patients with acute lymphoblastic leukemia receiving anthracycline therapy have been evaluated as for the presence of anthracycline-induced cardiac dysfunction, and it has been carried out to determine the statistically significant predictive echocardiographic parameters.

Methods: Thirty cases (mean age 9.87±3.92 years, 13 males and 17 females) with acute lymphoblastic leukemia receiving anthracycline therapy were enrolled in the study, along with 30 age-matched controls. Their cardiac functions were evaluated echocardiographically with two dimensional, M-mode, PW Doppler and PW tissue Doppler methods.

Results: Left ventricular cardiac functions were significantly reduced in the study group. The fractional shortening (FS) was 36.09±3.17 in the study group as opposed to 39.65±3.21 in controls (p=0.03). Diastolic functions (E/A ratio) weren't significantly altered in the study group. Right ventricular (RV) flow E/A was 1.36±0.29 and 1.34±0.69, respectively (p>0.05). Left ventricular (LV) flow E/A was 1.53±0.31 and 1.58±0.35, respectively (p>0.05). Myocardial performance index (MPI) was calculated in the study subjects using both PW Doppler and PW tissue Doppler methods, and compared to controls. RV flow MPI was 0.39±0.02, and 0.33±0.03, respectively (p<0.01). LV flow MPI was 0.41±0.08 and 0.34±0.04, respectively (p<0.01). RV tissue MPI was 0.44±0.04, and 0.39±0.05, respectively (p<0.01). LV tissue MPI was 0.42±0.02 and 0.36±0.01, respectively (p<0.01).

Conclusion: The results of our study show that MPI and systolic functional changes are better indicators of anthracycline cardiotoxicity than diastolic functions. We suggest that RV and LV tissue MPI be primarily used in the search for anthracycline cardiotoxicity.

Key words: Myocardial performance index, cardiotoxicity, anthracycline, acute lymphoblastic leukemia

Alındığı tarih: 31.03.2013

Kabul tarihi: 29.05.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yılmaz Yozgat, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Alsancak-35210-İzmir
e-mail: yozgatyilmaz@yahoo.com

GİRİŞ

Geniş antitümör spektrumuna sahip etkili bir anti-neoplastik ajan olan antrasiklin grubu ilaçlar 1960 yılından beri çocukluk çağı hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır ⁽¹⁾. Antrasiklin grubu ilaçların kullanımının en büyük sınırlayıcı faktörü kardiyotoksisite olmuştur ⁽²⁾. Antrasiklin kullanımına bağlı kardiyotoksisite akut, subakut ve geç faz değişiklikler şeklinde bildirilmektedir ^(3,4). Antrasiklin kullanan hastaların kardiyak fonksiyonlarının izleminde non invazif kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir olması nedeniyle ekokardiyografik ölçümler tercih edilmektedir. Transtorasik ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarını ölçerken önceleri konvansiyonel ekokardiyografik (KE) ölçümler kullanılmakta iken, son yıllarda Doku Doppler ekokardiyografi de (DDE) kullanılmaya başlanmıştır. Konvansiyonel olarak kullanılan ekokardiyografik ölçümler m-mode ile sistolik fonksiyon ölçümü (Kısalma fraksiyonu, KF), PW Doppler ile diyastolik fonksiyonların (E dalgası, A dalgası ve E/A) ölçümüdür. Yeni kullandığımız DDE ise bizzat dokudan gelen sinyalleri kullanarak miyokardın kontraksiyon hızının ölçülebilmektedir. Doku Doppler Ekokardiyografi ile miyokardın uzunlamasına fonksiyonlarını değerlendirerek ventrikülerin genel ve segmental sistolik (ventriküler ejeksiyonu, S) ve diyastolik (pasif ventriküler dolumu, E', atriyum kasılması, A' ve E' /A') fonksiyonları değerlendirilebilir.

Ekokardiyografik ölçümlerden türetilen bir indeks olan MPI ise ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını global olarak değerlendirmektedir ⁽⁵⁾. Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler kullanılarak hesaplandığında akım MPI, DDE ölçümleri kullanılarak hesaplandığında doku MPI adını almaktadır. Antrasiklin tedavisi alan ALL'li hastalarda geç olarak ortaya çıkan antrasiklin kardiyotoksisitesini erken olarak göstermede akım MPI ve doku MPI' nin KE ölçümlerden üstün olduğu bildirilmektedir ⁽⁶⁻⁹⁾. Bildiğimiz kadarıyla literatürde antrasiklinin geç kardiyotoksisitesini göstermek için yapılmış çalışmalar

içinde her iki ventrikülün KE ölçümlerini, akım ve doku MPI'sini birlikte kullanarak yapılan çalışma yoktur. Çalışmamızda antrasiklin kullanmış olan ALL'li hasta grubumuzun kardiyak fonksiyonlarını hem klasik olarak KE, DDE ile hem de akım ve doku MPI ile değerlendirip kontrol grubuyla karşılaştırdık ve antrasiklin kardiyotoksisitenin varlığını göstermede istatistiksel olarak önemli olan ekokardiyografik parametreleri saptamaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Pediatrik Hematoloji BD'nda antrasiklin tedavisi almış akut lenfoblastik lösemili 30 hasta ile aynı yaş gurubundan 30 sağlıklı çocuk alındı. Perikardiyal efüzyonu, sistemik hipertansiyonu, önemli derece anemi (hemoglobin seviyesi <10 gr/dl), semptomatik kalp yetersizliği, mitral yetersizliği, doğumsal kalp hastalığı olan, ekokardiyografik çalışma sırasında yeterince uyumlu olamayan veya uygun görüntü alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olguların ailelerinden inceleme için izin alındı.

Ekokardiyografik çalışmalar Acuson Sequoia C 256 model cihaz ile ve 3V2C-MHz prob kullanılarak M-mode, iki boyutlu, PW Doppler, PW doku Doppler, ile, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standartlarına uyularak yapıldı ⁽¹⁰⁾.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları M-mode ile, parasternal uzun eksen pozisyonunda, kursor papiller kaslar seviyesinde iken, septum ve sol ventrikül arka duvarı dik olarak kesmiş iken sol ventrikül diyastol sonu uzunluğu (Sol VDSC) ve sol ventrikül sistol sonu uzunluğu (Sol VSSC) ölçülerek değerlendirildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ise PW Doppler ile, apikal dört boşluk pozisyonunda, erken diyastolik akım velositesi (E), geç diyastolik akım velositesi (A), E/A oranı değerlendirildi.

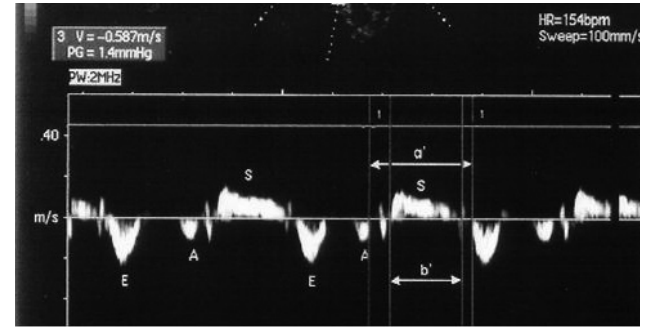
PW Doppler ile Sol V akım MPI (Tei indeksi) için gerekli zaman aralıkları ölçümleri apikal dört boşluk ve beş boşluk pozisyonundan elde edilen zaman

intervallerinden yapıldı. Mitral A dalgasının bitiminden mitral E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre toplam ventrikül sistolü olarak (a) alındı. Sol ventrikül ejeksiyon zamanını ölçmek için ise başka bir kalp siklusunda apikal beş boşluk pozisyonunda aort kapağı tam açık olduğunda, PW Doppler kaydı kapakçıkların uç noktasına konularak sistolik ejeksiyon akımı elde edildi. Bu dalganın başlangıcından bitimine kadar olan süre ejeksiyon süresi (b) olarak kaydedildi. Sol V akım MPI (sol ventrikül Tei indeksi); sol ventrikül sistolü süresinden (a), ventrikül ejeksiyon süresinin (b) çıkarılıp bulunan değer ventrikül ejeksiyon süresine bölünmesi ile (a-b/b) bulundu⁽⁵⁾. Ölçümler birbirini izleyen en az üç siklusda yapıldı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.

PW Doppler ile Sağ V akım MPI (Sağ ventrikül Tei indeksi) için gerekli zaman aralıkları ölçümleri apikal dört boşluk ve parasternal kısa eksen pozisyonundan elde edilen zaman intervallerinden yapıldı. Triküspid A dalgasının bitiminden triküspid E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre toplam ventrikül sistolü olarak (a) alındı. Sağ ventrikül ejeksiyon zamanını ölçmek için ise başka bir kalp siklusunda kısa eksen pozisyonunda pulmoner kapak tam açık olduğunda, PW Doppler kaydı kapakçıkların uç noktasına konularak sistolik ejeksiyon akımı elde edildi. Bu dalganın başlangıcından bitimine kadar olan süre de ejeksiyon süresi (b) olarak kaydedildi. Sağ V akım MPI; sağ ventrikül sistolü süresinden (a), ventrikül ejeksiyon süresinin (b) çıkarılıp bulunan değer ventrikül ejeksiyon süresine bölünmesi ile (a-b/b) bulundu^(5,11). Ölçümler birbirini izleyen en az üç siklusda yapıldı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.

PW doku Doppler yöntemi ile Sol V doku MPI (LV modifiye Tei indeksi) için gerekli zaman aralıkları ölçümleri; PW doku Doppler modu kullanılarak, kursor sol ventrikül serbest duvarı ile mitral anulus bileşkesinde iken yapıldı. Bu noktadan alınan kayıtlarda üç farklı akım dalgası kaydedildi (Resim 1). Sistol sırasında apekse doğru yönelen pozitif dalga (S) ventriküler ejeksiyonu, diyastol sırasında ventrikül dolumunu gösteren ve transdüserden uzaklaşan

ilk dalga hızlı-pasif ventriküler dolumu (E'), ikinci dalga ise atriyum kasılması ile oluşan ventriküler dolumu (A') temsil etmektedir. Sistol sırasında, mitral kapak kapanmasından (A' dalgası sonu), diyastol sırasında mitral doluşun başlamasına (E' dalgası başlangıcı) kadar olan süre toplam ventrikül sistolü olarak (a') alındı. Sol ventrikül ejeksiyon zamanı ise S dalgasının başlangıcından bitimine kadar olan süre olarak (b') kaydedildi. Sol V doku MPI; toplam sol ventrikül sistolü süresinden (a'), ventrikül ejeksiyon süresinin (b') çıkarılıp bulunan değer ventrikül ejeksiyon süresine bölünmesi ile (a'-b'/b') bulundu⁽¹²⁻¹⁴⁾. Ölçümler birbirini izleyen en az üç siklusda yapıldı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.



Resim 1. Sol ventrikül doku MPI hesaplanmasında kullanılan zaman aralıklarının PW doku Doppler ekokardiyografi ile aynı kalp siklusunda ölçülmesi. S: sol ventrikül ejeksiyonu, E: pasif ventrikül dolumu, A: atriyum kasılması ile oluşan ventrikül dolumu, a': toplam ventrikül sistolü, b': sol ventrikül ejeksiyon süresi.

PW doku Doppler yöntemi ile Sağ V doku MPI (Sağ ventrikül modified Tei Index) için gerekli zaman aralıkları ölçümleri PW dalga Doppler modu kullanılarak, kursor sağ ventrikül serbest duvarı ile triküspid anulus bileşkesinde iken yapıldı. Bu noktadan alınan kayıtlarda almırken üç farklı akım dalgası kaydedildi; sistol sırasında apekse doğru yönelen pozitif dalga (S) ventriküler ejeksiyonu, diyastol sırasında ventrikül dolumunu gösteren ve transdüserden uzaklaşan ilk dalga hızlı-pasif ventriküler dolumu (E'), ikinci dalga ise atriyum kasılması ile oluşan ventriküler dolumu (A') temsil etmektedir⁽¹⁴⁾. Sistol sırasında, triküspid kapak kapanmasından (A' dalgası sonu), diyastol sırasında triküspid doluşun başlamasına (E'

dalgası başlangıcı) kadar olan süre toplam ventrikül sistolü olarak (a') alındı. Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı ise S dalgasının başlangıcından bitimine kadar olan süre olarak (b') kaydedildi. RV tissue MPI (RV modified Tei İndex); toplam sağ ventrikül sistolü süresinden (a'), ventrikül ejeksiyon süresinin (b') çıkarılıp bulunan değer ventrikül ejeksiyon süresine bölünmesi ile (a'-b'/b') bulundu ⁽¹⁵⁾. Ölçümler birbirini izleyen en az üç siklus da yapıldı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.

İstatistik analizi için SPSS 12,0 for windows paket programı kullanıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu ekokardiyografik parametrelerin dağılımının incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında Student-T test normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içindeki değişkenler arasındaki doğrusal ilişki uygunluğa göre Pearson korelasyon analizi yada Spearman Rho analizi ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi p<0.05 anlamı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Otuz hastanın 13'ü erkek (%43.3), 17'si kız (%56.6) olup, tanı aldıkları dönemdeki yaşları 2 yaş ile 13 yaş (ortalama 6.2±2.7 yaş, ortanca 6 yaş) arasında idi. Antrasikilin tedavisinin tamamlanmasının üzerinden geçen süre ise 12 ay ile 96 ay arasında (ortalama 22.83±20.1 ay), antrasiklin kümülatif dozu 75 mg/m² ile 315 mg/m² arasında (ortalama 199.83±63.29 mg/m²) değişiyordu. Çalışma sırasında hastalardan hiçbirinde klinik olarak belirgin kalp yetmezliği saptanmadı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kütle indeksi (VKİ), kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastalar ile kontrol grubunun ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında ise anlamlı istatistiksel farklılıklar bulundu (Tablo 1,2). Hasta grubunun Sol V KF'si (36.09±3.17 ve

39.65±3.21, p<0.05) kontrol grubuna göre belirgin azalmış saptandı. Çalışmamızda hasta grubunda Sağ, Sol V'in akım ve doku Doppler ile saptanan toplam sistol süresinin (a ve a') değişmediğini fakat ventriküllerin ejeksiyon süresinin (b ve b') azaldığını saptadık. Hasta grubunda Sağ ve Sol V akım ve doku MPI (a-b/b) değerlerindeki uzamayı ventriküllerin ejeksiyon süresindeki kısalmaya bağladık. Diyastolik fonksiyonlar değerlendirildiğinde: hasta grubu ile kontrol grubu arasında Sağ V akım E/A (1.36±0.29 ve 1.34±0.69, p>0.05), Sol V akım E/A (1.53±0.31 ve 1.58±0.35, p>0.05), Sağ V doku E'/A' (1.51±0.21 ve

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül parametreleri ve akım MPI değerleri.

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
IVSd (mm)	6.54±2.19	6.24±1.23	p=0.02
Sol VADd (mm)	4.50±1.03	5.90±2.33	p=0.03
Sol VDSÇ (mm)	41.40±6.40	37.77±5.56	p=0.02
Sol VSSÇ (mm)	25.99±4.62	22.28±4.1	p=0.03
EF (%)	66.21±4.54	71.58±3.22	p=0.02
KF (%)	36.09±3.17	39.65±3.21	p=0.03
E akım hızı (cm/sn)	87.10±13.80	91.77±12.54	p>0.05
A akım hızı (cm/sn)	57.23±12.07	63.00±10.45	p>0.05
E/A	1.53±0.31	1.58±0.35	p>0.05
a (msn)	392.17±31.28	384.15±27.61	p>0.05
b (msn)	268.03±23.77	281.50±22.07	p<0.01
MPI	0.41±0.08	0.34±0.04	p<0.01

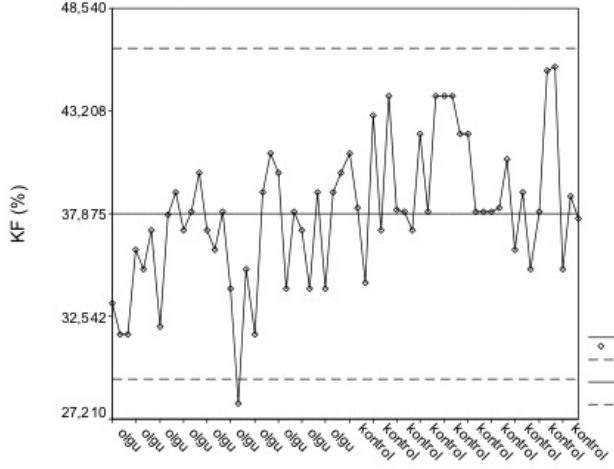
IVSd:diyastol sırasında interventriküler septum kalınlığı, Sol VADd: diyastol sırasında sol ventrikül arka duvar kalınlığı, Sol VDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, Sol VSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısalma fraksiyonu, E akım hızı: erken diyastolik mitral akım hızı, A akım hızı: geç diyastolik mitral akım hızı, a: toplam sol ventrikül sistol süresi, b: sol ventrikül ejeksiyon zamanı, MPI: miyokard performans indeksi.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun sağ ventrikül parametreleri ve akım MPI değerleri.

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
E akım hızı (cm/sn)	71.23±14.2	73.12±13.2	p>0.05
A akım hızı (cm/sn)	54.32±14.17	51.43±11.7	p>0.05
E/A	1.36±0.29	1.42±0.69	p>0.05
EDT (msn)	148±20.09	147±19.7	p>0.05
a (msn)	387.67±35.4	384.50±21.2	p>0.05
b (msn)	275.77±27.19	293.50±16.94	p<0.01
MPI	0.39±0.02	0.33±0.03	p<0.01

E akım hızı: erken diyastolik triküspid akım hızı, A akım hızı: geç diyastolik triküspid akım hızı, EDT: E deselerasyon zamanı, a: toplam sağ ventrikül sistol süresi, b: sağ ventrikül ejeksiyon zamanı, MPI: miyokard performans indeksi.

1.52±0.32, p>0.05), Sol V doku E'/A' (1.54±0.12 ve 1.51±0.26, p>0.05) ile belirgin farklılık saptanmadı. Çalışmamızda, antrasiklin alan hastalarımızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının anlamlı şekilde azaldığını diyastolik fonksiyonlarının ise bozulmadığını saptadık (Grafik 1).



Grafik 1. Antrasiklin tedavisi alan hastaların KF değişimini kontrol grubu ile karşılaştırılması (KF: kısalma fraksiyonu).

Her iki ventrikülün akım ve doku MPI değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak uzundu. Sağ V akım MPI (0.39±0.02 ve 0.33±0.03, p<0.05), Sol V akım MPI

Tablo 3. PW doku Doppler ile elde edilen ekokardiyografik değerler.

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Sol ventrikül			
E' akım hızı (cm/sn)	23±7.1	24±5.2	p>0.05
A' akım hızı (cm/sn)	15±1.2	16±1.7	p>0.05
S akım hızı (cm/sn)	11± 5.1	11±4.2	p>0.05
a' (msn)	410.43±35.03	399.23±39.17	p>0.05
b' (msn)	289.53±30.16	296.20±27.50	p<0.01
MPI (Sol V)	0.42±0.02	0.37±0.01	p<0.01
Sağ Ventrikül			
E' akım hızı (cm/sn)	27±4.3	26±3.6	p>0.05
A' akım hızı (cm/sn)	18±3.2	17±3.2	p>0.05
S akım hızı (cm/sn)	16±2.4	16±2.3	p>0.05
a' (msn)	392.63±39.83	390.55±24.62	p>0.05
b' (msn)	271.20±29.54	287.05±25.18	p<0.01
MPI (Sağ V)	0.44±0.04	0.39±0.05	p<0.01

E' akım hızı:erken diyastolik akım hızı, A' akım hızı: geç diyastolik akım hızı, a': toplam ventrikül sistol süresi, b': ventrikül ejeksiyon zamanı, MPI: miyokard performans indeksi.

(0.41±0.08 ve 0.34±0.04, p<0.05), Sağ V doku MPI (0.44±0.04 ve 0.38±0.05, p<0.05), Sol V doku MPI (0.42±0.02 ve 0.36±0.01, p<0.05) (Tablo 3).

Sol V akım MPI ve Sol V doku MPI değerleri ile Sol V KF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0.01).

TARTIŞMA

Antrasiklin kardiyotoksitesine artan kümülatif antrasiklin dozuna paralel olarak gelişen progresif miyosit hasarının neden olduğu düşünülmektedir (3,16). Bu yüzden antrasiklin bağlı kardiyotoksitesinin izleminde istirahat Sol V sistolik fonksiyonlarının kullanılması önerilmektedir (17). Antrasiklin kullanan çocukluk çağı hematolojik hastalarında Sol V diyastolik fonksiyonlarında da bozukluklar bildirilmiştir (6,18). Bu'lock ve ark. (19) antrasiklin kardiyotoksitesinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, diyastolik fonksiyon bozukluğu ile azalmış Sol V KF arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Düşük kümülatif dozlarda anormal olan diyastolik fonksiyonların yüksek kümülatif dozda normale dönebildiği bildirilmiştir. Antrasiklin kardiyotoksitesinin oluşması dozun kümülatif etkisinden çok bireyin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da hasta grubunun Sol V sistolik fonksiyonları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bozuk bulunmuştur fakat diyastolik fonksiyonlarında bozukluk saptanmamıştır.

Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede Sağ ve Sol V sistolik ve diyastolik fonksiyonların ölçümünde iki boyutlu, M mode ve PW Doppler ekokardiyografi kullanılmaktadır. Fakat Sağ V üçgen şeklinde olan anatomisinden dolayı Sol V ise geometrisini değiştiren hastalıkların varlığında konvansiyonel ekokardiyografik inceleme ile fonksiyon ölçümü güvenilir olmamaktadır (20). Bu nedenle son yıllarda kardiyak fonksiyonları değerlendirmede ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını kombine olarak ölçülebilen MPI'in hesaplanması önerilmektedir (6-9,21). Çalışmamızda sağ ve sol ventrikül

fonksiyonlarını ve MPI ölçümünü hem KE hem de DDE ile yaptık ve kontrol grubu ile karşılaştırdık. Literatürde antrasiklin grubu ilaç kullanılan hastalarda kardiyotoksitenin sıklığı ve şiddeti kümülatif doz ile doğru orantılı olarak arttığı bildirilmektedir (3,16). Ishii ve ark. (22) antrasiklin tedavisi alan 65 çocuk kanser hastası ve 81 sağlıklı çocuktan oluşan çalışmasında, KE inceleme ile elde ettikleri Sol V KF'sini ve Sol V'nin akım MPI değerlerini kontrol ve hasta grubunda ölçüp birbiriyle karşılaştırmıştır. Orta yüksek doz (>200 ile <400 mg/m²) antrasiklin alan olguların Sol V KF'sinde belirgin bir değişiklik saptamıştır. Fakat bu grubun %83'ünde Sol V akım MPI'sini patolojik olarak saptamıştır. Yüksek doz (>400 mg/m²) antrasiklin alan grupta tüm olgularda Sol V akım MPI patolojik saptamışken, KF'yi ise %41 hastada patolojik saptamıştır. Sol V akım MPI'sinin geç antrasiklin kardiyotoksitesini erken olarak göstermede kullanılabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda, antrasiklin alan hastalarda Sol V KF'sinin ve akım MPI'sinin anlamlı şekilde bozulduğunu saptadık. Bu bozukluk yalnızca Sol V akım MPI'sinde değil her iki ventrikülün akım ve doku MPI değerlerinde de saptanmıştır.

Krischer ve ark. (18) 6493 antrasiklin tedavisi almış, çocuk hasta grubunda yaptıkları bir metaanalizde, 500 mgr/m² üzerinde antrasiklin tedavisi alan hastalarda beş kat daha fazla erken kardiyotoksite oluşabildiğini bildirmiştir. Çalışmamızda en yüksek antrasiklin dozunu almış iki hastamızda da (315 mgr/m²) KE ölçümünde, akım ve doku MPI hesaplanmasında subklinik kardiyotoksite bulgusu saptanmıştır. Öcal ve ark. (6) çalışmasında antrasiklin tedavisi alan 35 çocuk hastanın Sol V sistolik, diyastolik fonksiyonlarını ve Sol V akım MPI değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmış ve kümülatif dozlar ile Sol V akım MPI'si arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Hasta grubunun Sol V sistolik fonksiyonları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hasta grubunun mitral E ve E/A'sını kontrol grubuna göre azalmış saptamışken, mitral geç dolumunda (mitral A) farklılık saptanmamıştır. Çalışmada ortalama Sol

V akım MPI değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise hasta grubunun sistolik fonksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış iken, diyastolik fonksiyonlarında değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda Sağ ve Sol V'in sistol süresi (a ve a') değişmemiştir fakat ejeksiyon süresi (b ve b') ise kontrol grubuna göre azalmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda antrasiklin toksisitesinin ventrikül ejeksiyon süresinde kıalmaya yol açtığını saptadık. Bunu da antrasiklin kardiyotoksitesini sonucu oluşan progresif miyokard hasarına bağlı azalmış miyokard kütesine bağladık. Çalışmamızda diyastolik fonksiyonların etkilenmesini ise takip süremizin kısa olmasından dolayı miyokardiyal hücre kaybının daha çok geç dönemde relaksasyon bozukluğu yapmasına bağladık.

Çalışmalarımız sonuçlarına göre, antrasiklin kardiyotoksitesini belirlemede Sağ ve Sol V'in akım ve doku MPI'si ile Sol V sistolik fonksiyonlardaki değişim antrasiklin geç kardiyotoksitesini göstermede diyastolik fonksiyonlara göre istatistiksel olarak daha anlamlı göstergeler olarak saptandı.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü ise hangi ekokardiyografik parametrenin kardiyotoksiteyi en iyi gösteren parametre olarak saptanamamış olmasıdır. Bunun yapılabilmesi için daha yüksek hasta sayısı ve daha uzun dönem sonuçları içeren veriler gereklidir. Konvansiyonel ekokardiyografi kullanılarak hesaplanan sistolik fonksiyonlar ve akım MPI ölçümü kalp hızından, ventrikülün ön ve ard yükünden etkilenmektedir. Çalışmamız sırasında kolayca ölçüm yapılabildiğimiz ardışık ölçümler sırasında hata payının en az olduğu, kalp hızından, ventrikülün ön ve ard yükünden etkilenmeyen sağ ve sol ventrikül MPI değerinin kardiyotoksiteyi göstermede pratik uygulamada kullanılabilir olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Riccardi R, Lasorella A, Mastrangelo R. Principles of cancer chemotherapy in children. In: Cancer in children. 4th edition, (Eds) Voute PA, Kalifa C, Barrett A. Oxford Med Public: 1998, 44-59.

2. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):181-91.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.003>
PMid:15023436
3. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *Nucl Cardiol* 2000;7(1):53-62.
<http://dx.doi.org/10.1067/mnc.2000.103324>
PMid:10698235
4. Scully SE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7(2):122-128.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12012-007-0006-4>
PMid:17652816
5. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
PMid:8558414
6. Öcal B, Oğuz D, Karademir S, Birgen D, Yüksek N, Ertem U, et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol* 2002;23(5):522-7.
PMid:12211201
7. Yildirim A, Tunaoglu FS, Pinarli FG, Ilhan M, Oğuz A, Karadeniz C et al. Tissue and flow myocardial performance index measurements taken during dobutamine stress echocardiography for early diagnosis of late anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Cardiol* 2010;31(1):96-105.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00246-009-9579-y>
PMid:19937012
8. Xu XY, Huang MR, Tang JY, Zhang YQ, WuYR, Zhou M. Evaluation of early monitoring of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2011;13(6):490-494.
PMid:21672425
9. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86(11):1279-1281.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01222-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01222-4)
10. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The committee an M-mode standardisation of the American Society of Echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072-1083.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.58.6.1072>
PMid:709763
11. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86(6):654-658.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01047-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01047-X)
12. Ayabakan C, Özkutlu S. Left ventricular myocardial velocities in healthy children: quantitative assessment by tissue Doppler echocardiography and relation to the characteristics of the filling of the left ventricle. *Cardiol Young* 2004;14(2):156-163.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1047951104002070>
PMid:15691404
13. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2001;88(8):927-3.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01912-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01912-9)
14. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P. Tissue doppler myocardial performance index. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2003;31:262-9.
15. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90(5):566-569.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02541-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02541-9)
16. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996;75(5):416-422.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.75.5.416>
PMid:8957955 PMCid:PMC1511767
17. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sagar P, D'sauza A, Manatunga A. Congestive heart failure and left ventricular shortening fraction complicating doxorubicin therapy: seven year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987;82(6):1109-1118.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90212-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90212-9)
18. 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. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1544-1552.
PMid:9193351
19. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: prospective study. *Pediatr Cardiol* 1999;20(4):252-263.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002469900459>
PMid:10368449
20. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(22):1557-67.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199111283252206>
PMid:1834939
21. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1120-22.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01476-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01476-X)
22. Ishii M, Tsussumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86(11):1279-81.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01222-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01222-4)