

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN
ANTRASİKLİN TÜREVİ İLAÇLARIN
KARDİYOTOKSİK YAN ETKİLERİNİN
N-TERMİNAL PRO-BNP
ve
6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ İLE
ERKEN TANISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET KENAN KANBUROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR F. SEDEF TUNAOĞLU**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SBE-01/2007-45 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
ŞUBAT 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN
ANTRASİKLİN TÜREVİ İLAÇLARIN
KARDİYOTOKSİK YAN ETKİLERİNİN
N-TERMİNAL PRO-BNP
ve
6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ İLE
ERKEN TANISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET KENAN KANBUROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR F. SEDEF TUNAOĞLU**

**ANKARA
ŞUBAT 2010**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZET	90
9. SUMMARY	92
10. EKLER	94
11. ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMALAR

A	Geç atriyal dolum
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEI	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
BNP	Beyin natriüretik peptit
cVCf	Kalp hızına göre düzeltilmiş dairesel lif kısalma hızı
DOX	Doksorubisin
DOX-ol	Doksorubisinol
DSE	Dobutamin stres ekokardiyografi
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
DT	Deselerasyon zamanı
E	Erken dolum
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
ESS	Sistol sonu duvar gerginliği
FK	Fraksiyonel kısalma
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
ICT	İzovolemik kontraksiyon zamanı
IRT	İzovolemik relaksasyon zamanı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KMP	Kardiyomiyopati
LV	Sol ventrikül

LVET	Sol ventrikül ejeksiyon zamanı
MPI	Miyokardiyal performans indeksi
SFT	Solunum fonksiyon testi
VA	Ventriküler aritmi
VKi	Vücut kitle indeksi
6DYT	6 dakika yürüme testi

GİRİŞ

Dünyada her yıl 200.000' den fazla yeni çocukluk çağı kanseri görülmekte ve bu rakamın yirmi yıl sonra iki katına çıkması beklenmektedir (1, 2).

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı 1960'larda %30 iken bugün %70'lerin üzerine çıkmıştır. Sağkalım oranları arttıkça; kanserin tedavisinden daha çok uygulanan tedavi yöntemlerinin yan etkileri ve yaşam kalitesine olan istenmeyen etkileri ön plana çıkmaya başlamıştır (3).

Kanserle olan savaşındaki başarı esas olarak yeni kemoterapötiklerin bulunması, antibiyotiklerle enfeksiyonların kontrol altına alınabiliyor olması, erken tanı ve ileri cerrahi girişim olanağına bağlanmaktadır. Bu gelişmede önemli yeri olan kemoterapötiklerden daunorubisin, epirubisin, doksorubisin gibi antrasiklinlerin, kanserli çocukların %60' ında 30 yıldır etkin bir şekilde kullanılıyor olmalarına karşın kardiyotoksik yan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır (4).

Antrasiklin kardiyotoksisitesi erken dönemde tedavi sırasında ve tedavi sonrası günler ve haftalar içinde ortaya çıkabileceği gibi geç dönemde tedaviden aylar, yıllar sonra da görülebilmektedir. Geç kardiyak toksisitenin gelişmesinde kümülatif antrasiklin dozu başlıca etkindir; ancak her antrasiklin dozunun kardiyak fonksiyonlarda bir miktar bozukluğa yol açtığı bilinmektedir (5, 6).

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite sık görülen bir durumdur ve belirti vermeden geç dönemde ortaya çıkabilir olması, erken tanı konularak gerekli önlemlerin alınması zorunluluğunu ortaya çıkarmaktadır. Kardiyak fonksiyon

bozukluğunu erken dönemde saptamak için kullanılan Doppler ve stres ekokardiyografi (EKO) sık kullanılan ve güvenilir olan yöntemlerdir. Ancak deneyimli bir uzman tarafından yapılması ve uygulamanın zaman alması kullanımlarını kısıtlamaktadır (6).

Altı dakika yürütme testi (6DYT) fonksiyonel egzersiz kapasitesini ölçme amacıyla kullanılan ucuz bir testtir. Çok yaygın bir kullanım alanına sahip olması, bilgili ve tecrübeli uzman personel gerektirmemesi ve kısa sürmesi gibi avantajlarının yanı sıra günlük aktivitelerle eşdeğer bir eforla yapıldığı için (submaksimal efor) hastanın günlük efor kapasitesi ile sınırlanan yaşam kalitesini daha iyi yansıtmaktadır (7).

N-Terminal pro-BNP natriüretik peptid ailesinden bir peptittir. Kalp kası hücrelerinden ventrikül duvar stresi arttığında salgınmaktadır. Pro-BNP ve BNP kardiyak disfonksiyon ile doğru orantılı olarak artmakta ve konjestif kalp yetmezliği tanısında, izleminde ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (8-10).

Bu çalışma; çocukluk çağında kanser tanısı almış ve antrasiklin türevi ilaçlarla tedavi edilmiş hastalarda uzun dönemde gelişebilecek olan kardiyotoksik yan etkileri saptamada 6DYT ve pro-BNP' nin yerini araştırmak amacı ile planlanmıştır. Riskli hasta grubunda 6DYT' nin uygun ve güvenilir olduğu belirlendiği takdirde hastalar daha kısa sürede, daha az maliyetle ve uzman gereksinimi olmadan değerlendirilecek ve devlet ekonomisine katkı sağlanabilecektir.

GENEL BİLGİLER

Pediyatrik Kanseri Hastalarının Tedavi Sonrası Uzun Dönem İzlemi

Dünyada her yıl 200.000’ den fazla yeni çocukluk çağı kanseri olgusu görülmekte ve bu rakamın yirmi yıl sonra iki katına ulaşacağı öngörülmektedir (1, 2).

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı 1960’ larda %23 iken bugün %70’ lerin üzerine çıkmıştır. Sağkalım oranları arttıkça kanserin tedavisinden daha çok, uygulanan tedavi yöntemlerinin yan etkileri ve yaşam kalitesine olan etkileri ön plana çıkmaya başlamıştır. İngiltere’de 5 yıldan uzun yaşayabilen kanserli çocuk sayısı 1970’ de 98 iken 2005 yılında bu sayı 23.700 olarak bildirilmiştir. İngiltere’ de tek merkezde yapılmış olan bu çalışmada kanser tedavisi almış olan 1104 hastanın uzun dönem izlemlerinde erişkin yaşa geldiklerinde %58’ inde tedaviye bağlı kronik sağlık sorunları olduğu saptanmıştır. Türkiye’ de ne yazık ki yeterli veri olmadığından rakam verilememektedir (3).

Tablo 1’de kanser tanılı hasta izleminde en sık karşılaşılan kronik hastalıklar belirtilmiştir. Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler sistemle ilgili problemler üçüncü sıklıkla görülmelerine karşın ortaya çıktıklarında yaşamı tehdit etmeleri nedeni ile özel bir öneme sahiptirler (3).

Tablo 1. Kanser Tanılı Hasta İzleminde En Sık Saptanan Kronik Hastalıklar

Büyüme / Endokrin	Tiroit hormonu yetmezliği, büyüme hormonu yetmezliği, kısırlık, seks hormonu yetmezliği, diyabet, kısa boy, anormal cinsel (seksüel) gelişim
Nörolojik	Epilepsi, serebral palsy, ataksi, dispraksi, migren
Diğer Organ ve Sistemler	Solunum sistemi sorunları (astım dahil), organ çıkarılması (böbrek, dalak, gonadlar), kardiyovasküler sorunlar (hipertansiyon dahil), mesane sorunları, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistem sorunları
Duyu Sistemi / Diş	Görsel bozukluklar, sağırılık, diş sorunları, katarakt, konuşma bozuklukları
Entelektüel / Psikolojik	Öğrenme güçlüğü, davranış problemleri, anksiyete, depresyon
Kozmetik sorunlar	Obezite, doku atrofisi/hipoplazisi, deri sorunları, gelişim asimetrisi, alopesi, yara dokusu oluşumu
Ortopedik	Skolyoz, parapleji/hemipleji, amputasyon, artrit, osteopeni

Geç etkilerin birçok sistemi ilgilendirmesi nedeni ile hastaların multidisipliner ünitelerde izlenmeleri gerekmekte; pediatrik onkolog ve hematologlar hastaların ömür boyu izlemelerini savunmaktadırlar (3).

Sağkalım oranlarındaki artış; yeni kemoterapötiklerin bulunması, antibiyotiklerle enfeksiyonların kontrol altına alınabiliyor olması, erken tanı ve ileri cerrahi girişim olanaklarına ve hastaların uzun dönem izlemlerinin yapılabilmesine bağlanmaktadır (11). Bu gelişmede önemli yeri olan kemoterapötiklerden daunorubisin, epurubisin, doksorubisin gibi antrasiklinlerin, kanserli çocukların üçte ikisinde 30 yıldır etkin bir şekilde kullanılmalarına karşın kardiyotoksik etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Kardiyotoksik etkinin tedaviden 20-30 yıl sonra da ortaya çıkabilmesi nedeni ile hastaların izlemlerinin hangi merkezlerde, ne sıklıkla, hangi yöntemler ve tetkikler kullanılarak yapılacağı, sağ kalan kanserli çocuk sayısı ve bunun devlete olan mali yükünün her yıl arttığı da akılda tutularak ayrıntılı olarak irdelenmelidir.

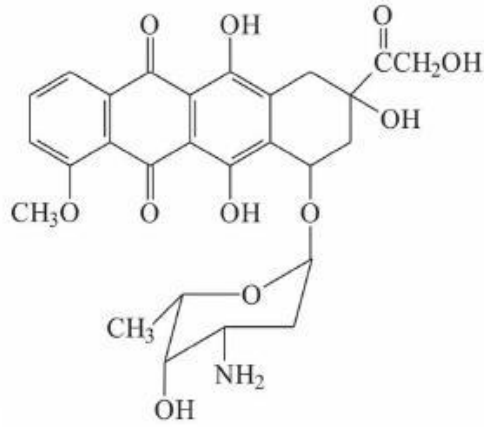
Kanser tanısı alan ve hayatta kalan hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Sağkalım arttıkça tedaviye bağlı yan etkiler daha sıklıkla görülmekte; bu sonuç hastaların izlemlerinin daha ayrıntılı yapılmasını gerektirmektedir. Antrasiklin gibi yan etkileri çok uzun yıllar içinde görülebilen ilaçlarda ise izlemin kalitesi kadar ekonomik ve bütünsel yaklaşım da önem taşımaktadır.

ANTRASİKLİN GRUBU ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

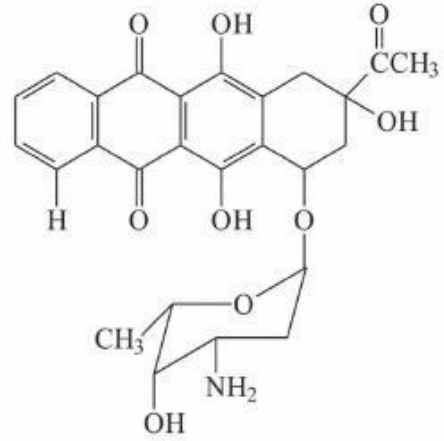
Antrasiklin, *Streptomyces peucetius* var. *caesiu* adlı mantarın fermantasyonu sonucunda ortaya çıkan bir üründür ve antitümör antibiyotik olarak tanımlanmıştır. Daunomisin ve doksorubisin 1960' lı yıllardan bu yana en sık kullanılan antrasiklin türevleridir. Daha sonra birçok antitümör etkili ilaç bulunmasına karşın antrasiklinler 1974 yılında Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) onayı aldıkları günden beri en etkili antikanser tedavilerinden birini oluşturmaktadırlar (4).

ANTRASİKLİNLERİN YAPISI

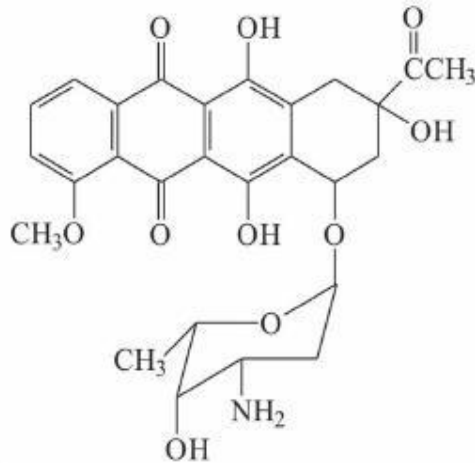
Klinikte kullanılan antrasiklinler yapısı Şekil 1' de görülmektedir. Planar yapıda olup hidrofobik tetrasiklik antrakınon halkaları nükleusu oluşturur ve daunosamin şekerlerine glikozid bağlarla bağlanırlar. Bu şekerler suda çözünmeyi sağladıkları için önemlidirler ve yapısında bulunan kinonlar sayesinde bitişik halkadan elektron alma, serbest radikaller oluşturma ve elektron transfer etme yeteneğine sahiptirler. Bu ilaçların tümü fizyolojik pH'de pozitif yüklüdür ve bu yapıları onlara DNA çift sarmal baz çiftleri arasına girererek yapısal değişikliklere neden olma özelliği kazandırır. Ayrıca planar yapı, DNA ve RNA çift sarmalı arasına girmeyi kolaylaştırır. Antrasiklinler bu sayede DNA ve RNA polimerazlarla etkileşerek DNA yapısında bozulmalara neden olurlar; DNA, RNA ve protein sentezleri engellenir ve hücre bölünmesi S fazında duraksamaya uğrar (12).



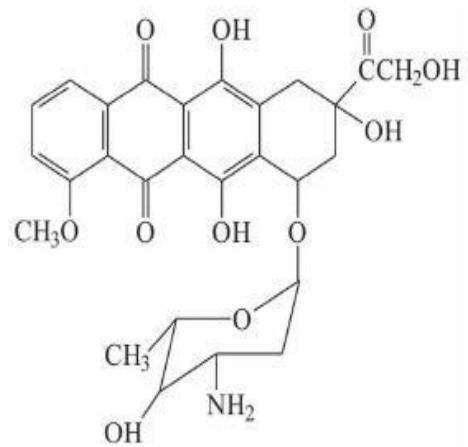
Doksorubisin



İdarubisin



Daunorubisin

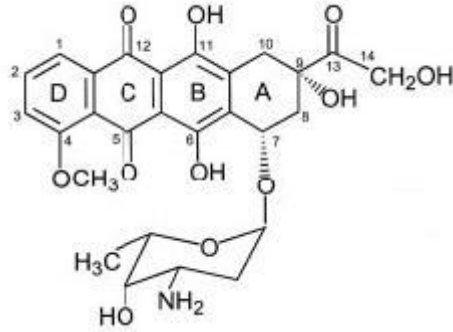


Epirubisin

Şekil 1. Antrasiklinlerin yapısı

Doksorubisin (Adriyamin)

Kanser tedavisinde en sık kullanılan kemoterapötiklerden biridir. Antrakınon, kromofor ve aminoglikozidleri içeren 4 halkadan oluşur. Daunorubisinden farkı C14 pozisyonunda hidroksil halkası taşımasıdır (Şekil 2). Bu özellikleri antitümör aktivitelerinin farklı olmasını sağlar.



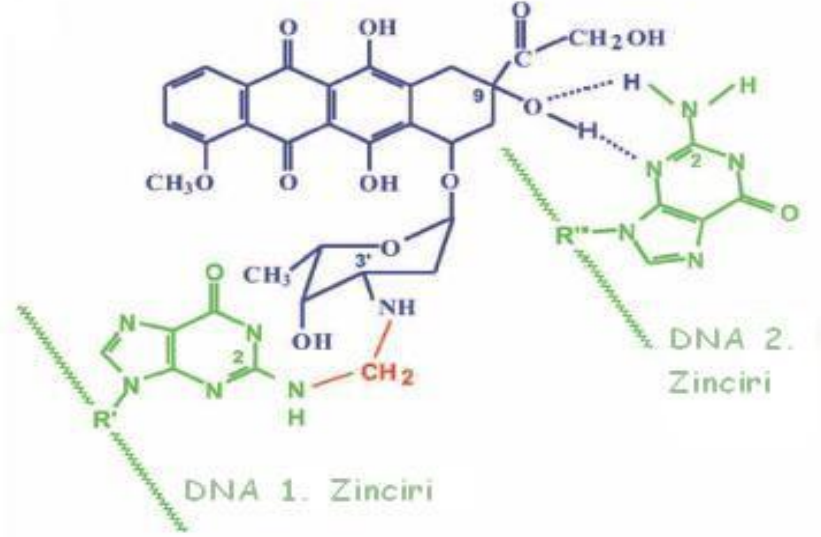
Planar hidrofobik tetrasiklik antrakinon kromofor halkaları ile glikozid ile bağlı daunosamin şekerlerinden oluşur. Kromoforun merkez ikinci halkasında kinon semikinon sistemi bulunur.

Şekil 2. Doksorubisinin yapısı

Doksorubisin hücre içinde çok hızlı ilerleyip, nükleustaki DNA baz çiftleri arasına girerek topoizomerez II ve helikazı inhibe eder. Doksorubisin üç farklı kimyasal reaksiyonla etkisini gösterir. İlk etki; molekülün hücre transport zinciri ile etkileşimi yoluyla, sonuncusu ise kromofor yan zincirinin doksorubisin redüktaz tarafından karbonile indirgenmesi ile gerçekleşir. Bu enzimatik olayın gerçekleşmesi için NADPH gereklidir ve sonuçta antiproliferatif ve antineoplastik etkiyi sağlayan alkol (doksorubisinol) ürünü açığa çıkar (12, 13).

Her ne kadar doksorubisinin temel antitümör etkinliği topoizomerez II üzerinden olsa da son yıllarda doksorubisin-DNA yapışma (“doxorubicin-DNA adduct”) yapısının asıl anti-tümör etkinliğin gerçekleştiği yer olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu yapı doksorubisinden daha potenttir ve antitümör direnci daha az görülmektedir. Doksorubisin, ilaç-DNA yaklaşma bölgeleri kurması açısından uyarılabildiği için bu sayede daha aktif ilaç oluşturularak daha düşük dozlarda istenilen anti-tümör etkinliğe ulaşılabilir. Daha düşük dozlar ile daha az kardiyotoksisite görülebilir. Şekil 3' te doksorubisinden oluşan

doksorubisin-DNA yapışma yapısı görülmektedir (14).

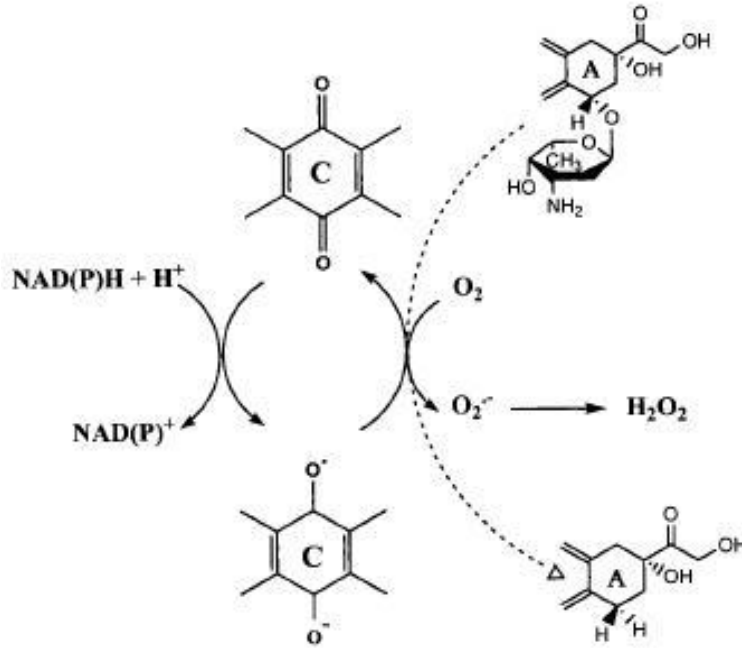


Şekil 3. Doksorubisin-DNA yapışma yapısı

Doksorubisinin yapısındaki bir elektronun kinon halkasına geçmesi ile kimyasal reaksiyon başlar. Bu işlem NADPH dehidrogenaz tarafından (tek değerli elektron ile) gerçekleşir ve flavin içeren dehidrogenazlar sayesinde serbest radikaller ve semikinon oluşur (Şekil 4).

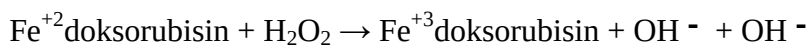
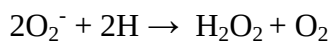
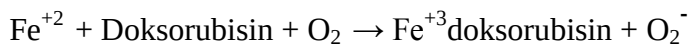
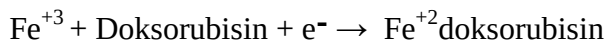
Dengesiz olan bu yapı çok hızlı bir şekilde üç yapıya dönüşebilir:

- İndirgenerek hidrokinona dönüşebilir
- DNA ve RNA proteinlerine bağlanabilir
- Daha dengeli serbest radikal ürünleri oluşturabilir



Şekil 4. Doksurubisinin indirgenerek serbest oksijen radikalleri oluşturması

Doksorubisin demir ve bakır güçlü bir şekilde bağlama özelliğine sahiptir. Oksijen varlığında doksorubisin-demir kompleksi oluşur, enzimatik ya da enzimatik olmayan yollarla Fe⁺³doksorubisin kompleksi bir elektron alarak Fe⁺²doksorubisin kompleksine indirgenir. Bu reaksiyonun tersi durumunda serbest O₂^{•-} radikali oluşur. Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil (OH⁻) radikallerinin üretimleri aşağıda gösterilmiştir (15).



Özellikle Fe-doksorubisin kompleksleri reaktif oksijen radikalleri olmadan da lipid peroksidasyonunu başlatabilirler. Fe^{+3} doksorubisin kompleksi mitokondriyal ve sarkoplazmik retikulum membranlarının içyapısında bulunan fosfolipid kardiyolipine güçlü bağlanma özelliğine sahiptir, hücre organellerine ve membranlara zarar verir. Ortaya çıkan serbest radikaller oldukça toksik olup, membran transport fonksiyonlarını inhibe ederek mitokondri, sitoplazmik yapılar ve hücre membranına zarar verirler; ayrıca hücre içi antioksidan savunma sistemlerini baskılayarak, mikrozomal ve mitokondriyal lipid peroksidasyonuna yol açarlar (16).

Daunorubisin

Streptomyces peucetius adlı mantardan 1960' lı yılların başında doksorubisin ile birlikte üretilmiştir. Özellikleri doksorubisine benzer; aralarındaki tek fark doksorubisinin yan zinciri alkol ile sonlanırken daunorubisinin metil ile sonlanmasıdır. Bu durum daunorubisine daha az polar ve daha fazla yağda erir özellik kazandırarak hücre içi metabolitlerinin (daunorubisinol) konsantrasyonunda artışa neden olur. Hücre içi bu birikim önemli sorunlara yol açar. Daunorubisinin aktivitesi, kardiyak etkileri, demir ve bakıra olan ilgisi doksorubisine benzer. Kümülatif doz sınırı 450–600 mg/m² olup bu dozun üzerine çıkılmaması önerilmektedir (13).

Epirubisin

Epirubisin; doksorubisinin daunomisin amino şekerlerine bağlı olan C4 hidroksil grubunun aksiyaldan ekvatroyal pozisyona doğru yapılanmış epimeri

olup, doksurubisinin yarı sentetik türevidir. Bu farklılık, epirubisine atılımında artma ve yarılanma ömründe kısalma gibi özellikler kazandırır. Bu durum daha yüksek dozlara çıkılmasına olanak sağlar (13).

İdarubisin

İdarubisin daunorubisinin analogu olup yapısında sadece 4-metoksi grubu eksiktir. Daunorubisine göre daha lipofilik olması hücre içinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasını sağlar. İdarubisin-topoizomeraz II- DNA üçlüsü dayanıklı bir molekül olması nedeni ile oral olarak da kullanılabilir (13).

Antrasiklinler etkilerini aşağıdaki mekanizmalarla gösterirler (12, 17)

1. Topoizomeraz II, RNA polimeraz ve sitokrom C oksidaz ve diğer bazı enzimlerin inhibisyonu

Antrasiklinler, DNA' nın üç boyutlu yapısını düzenleyen enzimler olan topoizomerazlar (DNA' nın replikasyon, transformasyon ve rekombinasyonunda görevli) ile etkileşerek DNA kırılmalarına neden olurlar. Deneyisel çalışmalarda topoizomeraz bağımlı DNA hasarının en önemli sitotoksik mekanizma olduğunu gösterilmiştir.

2. DNA arasına girme (interkalasyon); büyük moleküllerin sentezinin engellenmesi

Antrasiklinler çift ve tek sarmallı DNA baz çiftlerinin arasına girerek (interkalasyon) topoizomeraz II bağımlı kırılmalara neden olurlar.

3. Reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve demir şelasyonu; serbest radikaller oluşturarak DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu

Antrasiklinler enzimatik olarak kimyasal yollarla indirgenerek, demir ve kalpteki oksimiyoglobin ile etkileşerek serbest radikaller oluşturabilirler. Stabil olmayan serbest radikallerden moleküler oksijene elektron aktarımı ile süperoksit radikaller (hidrojen peroksit-hidroksil radikaller) meydana gelir. Oksidatif hasar tümör hücresinin öldürülmesinde en önemli mekanizmalardandır.

4. DNA'ya bağlama ve alkalizasyonu

5. Direkt membran etkisi

Antrasiklinlerin hücre membranı ile direk etkileşimi sonucunda da sitotoksosite görülebilir.

6. Apoptozun indüksiyonu

KLİNİK UYGULAMA

Antrasiklinler günlük, haftalık ya da 3–4 haftada bir gibi farklı şemalarda; kısa süreli, 6 saatlik ya da 24–94 saatlik sürekli infüzyon gibi farklı doz ve sürelerde verilebilirler. Düşük doz ve uzun süreli infüzyonlar ile kardiyak toksisite azalmakla birlikte sağkalım ve remisyon oranları da azalmaktadır (17).

ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİ

Klinik

Antrasiklin grubu ilaçların çok yaygın olarak kullanılmasına karşın, hem kanser tedavisindeki etkisi hem de kalp ve diğer organlar üzerindeki toksisite mekanizması hala iyi anlaşılmamıştır. Tedavi sonrasında görülen kardiyak toksisite kümülatif doza bağımlı olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Doksorubisin ve daonurubisin kardiyotoksitesine klinikte daha sık rastlanılmaktadır. Kardiyak toksisite akut, subakut ve geç dönem olmak üzere görülme zamanına göre üç kısımda incelemektedir.

Akut dönemde; repolarizasyon anormallikleri, sinüs taşikardisi, QT intervalinde uzama, QRS voltajında azalma gibi ritim sorunları, hipotansiyon ve kardiyak fonksiyonlarda hafif bozulma görülebilir. Doksorubisin infüzyonuna başlanmasının ardından 24 saat içinde gelişen miyokardit-perikardit sendromları bildirilmiştir. Ancak ortaya çıkan bu durumlar geri dönüşümlüdür ve kalpte kalıcı hasara yol açmaz (15, 17, 18).

Subakut dönem; birkaç hafta ile 12 ay arasında değişen sürede toksisite bulguları ortaya çıkabilir. Bu dönemde kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopati görülebilir; etki kalıcıdır ve %60 mortaliteye neden olur (15, 17, 18).

Geç dönem kardiyotoksisite; tedaviden bir ile 20 yıl arasında gelişir, kalp yetmezliği bulguları ve kardiyak fonksiyon bozuklukları izlenebilir. Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenleridir (15, 17, 18).

Tablo 2' de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği kardiyak toksisiteyi belirleme kriterleri verilmiştir (19).

Tablo 2. DSÖ'nün kardiyak toksisite sınıflandırma kriterleri

Kardiyak Toksisite DSÖ Sınıflaması	0	1	2	3	4
Aritmi	Yok	Semptom yok ya da tedavi gerektirmiyor	Tekrarlayıcı olup tedavi gerektirmiyor	Tedavi gerektiriyor	Hipotansiyon VA, defibrilasyon yapılmış
Kardiyak Fonksiyon	Normal	Semptom yok Başlangıç değere göre EF' de %20' den az düşüş	Semptom yok Başlangıç değere göre EF' de %20'den fazla düşüş	Hafif KKY, tedavi ile KKY gerilemiş	Ağır KKY
FK	>%30	25<FK≤30	%20<FK≤%25	%15<FK≤%20	≤%15

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma

KKY: Konjestif kalp yetmezliği, VA: Ventriküler aritmi

Doksorubisin tedavisi alan yetişkin hastalarda geç kardiyomiyopati riski, kümülatif dozun 300mg/m² olması durumunda %1 olup, doz 450mg/m² çıktığında

ise %4'e çıkmaktadır. Çocuk hastalarda doksorubisin dozunun 770mg/m² olması durumunda toksisite riskinin %30-40'lara yükseldiği bildirilmiştir (18).

Doksorubisin kümülatif dozunun 550-600mg/m² arasında olması durumunda kardiyomiyopati riski belirgin olarak artmaktadır; bu nedenle kümülatif dozun 500mg/m² üzerine çıkılması önerilmemektedir (13).

Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişme riskini arttıran diğer faktörler arasında hastanın daha önce mediastinal radyasyon alması, siklofosfamid, paklitaksel ve trastuzumab gibi diğer kardiyotoksik ajanlarla antrasiklinlerin birlikte kullanımı ve 4 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük olması sayılmaktadır. Doksorubisin kardiyotoksitesisi düşük kümülatif dozlarda beklenmemektedir, ancak tedaviye taksanların ya da trastuzumab gibi diğer ajanların eklenmesi durumunda düşük kümülatif dozlarda bile kardiyak toksisite bildirilmiştir (13, 19, 20).

Kemoterapi öncesi, kemoterapi verilirken ve kemoterapi sonlandıktan sonra hastalar mutlaka kardiyak yönden yakın izlenmelidir. Geç kardiyak toksisitenin uzun yıllar sonra ortaya çıkabilmesi bu hastaların ömür boyu izlemini gerektirmektedir.

Kardiyak toksisite mekanizmaları

Antrasiklinlerin oluşturduğu akut kardiyotoksisite çeşitli mekanizmalarla açıklanabilmektedir (Tablo 3). Geri dönüşümsüz miyokardiyal hasarın oluş mekanizması ise hem akut toksisiteye yol açan etkenlerin uzun dönemdeki etkilerinden hem de akut toksisiteden bağımsız olarak alkol metabolitleri

varsayımı ile açıklanabilmektedir. Toksisitenin oluşum mekanizmaları henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Tablo 3. Antrasiklinlerin akut kardiyotoksisite oluşturma mekanizmaları

Akut Kardiyak Toksisitenin Oluşum Mekanizmaları
Serbest radikal oluşumu
Mitokondriyal hasar
Lipid peroksidasyonu
Na-K-ATP az aktivitesinde azalma
Antrasiklinlerin DNA' ya bağlanması
Koenzim Q10' nun inhibisyonu
Antrasiklinlerin Ca, Mg, Cu ve Zn gibi ⁺² yüklü katyonlara bağlanması
Tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin-2 salınımı
Sarkolemmal Ca ²⁺ transportundaki değişiklikler
Tümörden salınan sitokinlerin serbestleşmesi
Detoksifikasyon enzimlerinin inhibisyonu
Miyokardiyal endojen antioksidanların azalması

Geri dönüşümsüz kardiyak etkilenimin esas olarak 2 yolla oluştuğu öne sürülmektedir (21).

1. Demir ve Serbest Radikal Varsayımı

2. Alkol Metabolitleri Varsayımı

1. Demir ve Serbest Radikal Varsayımı

Antrasiklinler; demirin katalizör olduğu redoks reaksiyonları sonucu oluşan serbest radikaller ile kalbe zarar vermektedirler. Antrasiklinlerin yapısında bulunan kinon halkası NADPH sitokrom P450 redüktaz ya da NADH dehidrogenaz enzimi katalizörlüğünde ortamda O₂ bulunması durumunda indirgenerek semikinon serbest radikallerini oluşturur; dayanıksız olan bu yapı hidrokinona dönüşebilir, DNA ve proteinlere bağlanabilir ya da oluşan hidrokinon elektron alıcılar tarafından elektron transferi ile daha dayanıklı ikincil serbest radikallere dönüşebilir. İkincil elektron alıcılar glutatyon, hem protein, alfa tokoferol, askorbik asid ve moleküler oksijenden oluşur. Ara form serbest radikal olan semikinondan bir elektronun ikincil elektron alıcılarına transferi, redüksiyon/oksidasyon döngüsünü (redoks döngüsü) tamamlar.

Serbest radikaller, mitokondriyal respiratuar zinciri kullanarak bazı enzimatik mekanizmalarla ya da enzimatik olmayan yollarla demiri kullanarak miyosit üzerinde toksisiteye neden olmaktadırlar. Serbest radikaller ve demir, hücre membranında hasara neden olabilir ve membran geçirgenliğinin artmasına yol açabilirler (22).

Karaciğer ve kalp hücreleri yüksek oksidatif mekanizmaya sahip olmaları ve göreceli olarak antioksidan etkilerinin zayıf olması nedeni ile diğer organ hücrelerine göre serbest radikallerden daha fazla etkilenirler. Kardiyomiyositlerde serum katalaz düzeyi düşüktür ve kalbi oksidatif stresten koruyan selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz, yetersiz katalaz düzeyi nedeniyle biriken serbest oksijen radikalleri ile etkisiz hale gelmektedir (21, 22).

Antrasiklinler, mitokondri iç membranı içindeki kardiyolipin ve fosfolipidlere karşı yüksek duyarlılığa sahiptirler ve bu nedenle kalp hücreleri içinde birikmeye başlarlar (16, 22).

İlacın uzun süre kullanımı ile kardiyak glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinde baskılanma görülür, bu enzim kalpte detoksifikasyon yapabilen tek enzimdir. Ayrıca mitokondriyal DNA hasarı sonucunda oluşan respiratuar zincir defektleri de serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. Serbest radikaller oluşumu doksorubusin tedavisi bittikten sonra da devam eder. Bu durum geç dönemde ortaya çıkan kardiyomiyopatiden sorumlu olabilir (23, 24).

Antrasiklinler tarafından oluşumu tetiklenen serbest radikaller mitokondrilerden sitokrom C'nin salınımına neden olarak apoptozisi başlatırlar (25, 26).

Apoptozis; miyositlerde azalma, miyokard hücrelerinde vakuolizasyon ve kardiyak duvar kalınlığı ve kontraktilitede azalma ile sonuçlanır (25).

Çocukluk çağında başlayan miyosit kaybı erişkin dönemde görülen yetersiz miyokard dokusunun nedeni olup, hızlı somatik büyüme de bu eksikliğin

belirginleşmesine katkıda bulunmaktadır. Hastalar yüksek sistolik duvar gerilimine karşı çalışan ince duvarlı ventriküle sahip olmalarına karşın uzun süre belirti göstermeden yaşayabilirler. Tolere edilemeyecek miyosit–basınç dengesizliğinde ise geri dönüşümsüz belirtiler ortaya çıkmaya başlar.

Demir ve serbest radikal hipotezi akut toksisiteyi açıklayabilirken, kronik kardiyak toksisiteyi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Akut kardiyak toksisite görülen hastaların sadece bir kısmında kronik toksisite oluşmakta; akut ile kronik kardiyak toksisite aynı mekanizma ile açıklanmaya çalışıldığında demir ve serbest radikal hipotezi bu durumu tam olarak açıklayamamaktadır.

2. Alkol Metabolitleri Varsayımı

Antrasiklinler sitozolik karbonil redüktazlar adı verilen enzimler aracılığı ile C-13 alkol metabolitlerine dönüştürler. Memelilerdeki sitozolik karbonil redüktazlar; karbonil redüktazlar, aldehit redüktazlar, aldoz redüktazlar ve dihidrodiyol dehidrogenazlar olmak üzere dört çeşittirler (27).

Antrasiklinlerin alkol metabolitlerinin kadiyotoksisiteye nasıl yol açtığı tam olarak henüz anlaşılamamıştır; C-13 alkol metabolitlerinin intrakardiyak birikme miktarı ile kalbin kontraktilite ve relaksasyon fonksiyonlarında ilerleyici bozulma arasındaki korelasyon çalışmalarla belirgin olarak ortaya konmuştur (21, 22).

Doksorubisinin (DOX) hidroksi metaboliti olan doksorubisinol (DOX-ol), doksorubisinin C-13 karbonil grubunun iki elektron redüksiyonu sonucunda

oluşmaktadır. DOX konsantrasyonu karaciğer ve kalpte aynı olmasına karşın DOX-ol konsantrasyonu kalpte karaciğerden 3 kat daha fazladır (22).

Kalp dokusundaki DOX-ol konsantrasyonu çoklu DOX uygulamaları sonrasında artarken, DOX konsantrasyonu sabit kalır. Bu birikim dolaşımından DOX metabolitlerini alma yoluyla değil, intramiyokardiyal olarak DOX'nin DOX-ol'e dönüşmesiyle olmaktadır; bu da kardiyak myositlerin DOX-ol oluşturma ve biriktirme özellikleri nedeniyle DOX'tan özellikle etkilenmelerine ve klinikteki kardiyotoksisteye neden olmaktadır. Tablo 4' te doksorubisin tedavisinden 4 ve 13 hafta sonra kalp dokusunda ölçülen doksorubisin ve onun alkol metabolitinin (DOX-ol) konsantrasyonları verilmektedir (22, 28).

Tablo 4. Doksorubisin tedavisinden sonra kalp dokusunda ölçülen doksorubisin ve DOX-ol konsantrasyonları

Antrasiklin	4. hafta	13.hafta
DOX	0.091±0.008 nmol/gr	0.084±0.008 nmol/gr
DOX-ol	0.083±0.011 nmol/gr	0.11±0.014 nmol/gr

DOX, DOX-ol'e miyositler içindeki karbonil redüktazlar ve aldo-keto redüktazlar aracılığı ile çevrilmektedir (22). İnsan karbonil redüktaz enzimini çok fazla eksprese edecek şekilde tasarlanmış transgenik fareler üzerinde yapılan deneylerde, hızlı bir kardiyomiyopati oluşumu saptanmıştır (29).

Farmakodinamik açıdan bakıldığında DOX-ol' ün C-13 ikincil alkol kısmı oksijene redoks-inaktiftir ve bu nedenle serbest radikal oluşturmaz. DOX-ol; kalp üzerinde kronik kardiyotoksisiteye yol açan etkilerini şu mekanizmalarla göstermektedir:

- Sarkoplazmik redikulumun Ca^{+2} - Mg^{+2} ATPaz aktivitesini inhibe eder.
- Mitokondrinin F_0 - F_1 proton pompasını inhibe eder.
- Sarkolemmmanın Na^+ - K^+ -ATPaz ve Na^+ - Ca^{+2} pompalarını inhibe eder (21).
- Kalp demir homestazını ve demir bağlantılı çalışan proteinlerin (sitokromlar, kalazlar, lipoksijenazlar, myoglobin, v.b) fonksiyonunu bozar.

Böylece myokardiyal enerji metabolizmasını, iyon ve kalsiyum hareketliliğini ve sonuç olarak kardiyak kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını bozar (21, 22).

3. Birleşik Varsayım

Kronik kardiyak toksisitenin C-13 alkolik metabolitlerine; bu metabolitlerin de redoks döngüsünden ortaya çıkan oksidatif strese bağlı olduğunu iddia eden bu hipotez ilk iki hipotezin sentezidir. Bu görüşü destekleyen araştırmalarda; antrasiklin-semikinon redoks döngüsü ile oluşan H_2O_2 ve lipid peroksidasyon ürünlerinin aldo-keto redüktazların sentezini arttırdığı gösterilmiştir (21, 22).

Böylece C-13 alkol metabolitleri ile indüklenen kronik kardiyotoksisitenin aslında çok daha erken evrelerde H_2O_2 oluşumuna neden olan antrasiklin-redoks döngüsüyle ve demir aracılı lipid peroksidasyonu ürünlerinin oluşumuyla tetiklendiği düşünülmektedir.

KARDİYAK TOKSİSİTENİN ÖNLENMESİ

Antineoplastik etkiyi sağlarken kardiyak toksisiteyi en aza indirecek yöntem henüz bilinmemektedir. Ancak antrasiklin kardiyotoksisitesini azaltmak için uygulanacak bazı önlemler bulunmaktadır (15):

- Antrasiklinlerin miyokarttaki düzeyinin azaltılması (protokol değişiklikleri ve doz kısıtlaması)
- Daha az toksik antrasiklin analoglarının geliştirilmesi (lipozomal antrasiklinler)
- Kardiyoprotektif ilaçların kullanılması
- Alkol metaboliti olmayan antrasiklinlerin geliştirilmesi

Antrasiklinlerin Yavaş İnfüzyonu

Antrasiklinlerin yavaş infüzyonunun faydaları tartışmalı bir konudur. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, 60 mg/ m² dozunda 24 saat ve 75 mg/ m² dozunda 72 saatin üzerinde doksorubisin infüzyonu verilen hastalarda, hızlı(bolus) infüzyon verilen hastalara göre konjestif kalp yetmezliği insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise akut lenfoblastik

lösemi tanısı alan 240 çocuğa randomize olarak hızlı(bolus) ya da 48 saatlik infüzyon şeklinde 30 mg/m² doksorubisin tedavisi haftada 3 kez kümülatif doz 340 mg/m² olacak şekilde verilmiş, lösemi tedavisinden 1.5 yıl sonra dilate kardiyomiyopati oranında her iki grupta da azalma görülmemiş, iki farklı verilme şeklinin kardiyoprotektif açıdan birbirine üstünlüğünün olmadığı vurgulanmıştır (31).

Antioksidanlar

Doksorubisin toksisitesini önlemek için antioksidan olarak vitamin E, A, centella, asiatica ve flavonodiler verilmesinin etkileri son zamanlarda çok araştırılmıştır (15, 32). Bu çalışmalarda antioksidanların, antrasiklinlerin antitümör etkinliğini etkilemediği de gösterilmiştir. Fareler ile başarılı sonuçlar alınırken, deney hayvanlarının boyutu arttırıldığında (köpek, domuz gibi) aynı sonuçların alınamıyor olması insanlarda da yarar sağlamayabileceğini düşündürmektedir.

Demir şelatörleri (*Deksrazoksan*)

Deksrazoksan; doksorubisin dağılımını, metabolizmasını ve vücuttan atılımını değiştirmedeği gibi antitümör etkisini de azaltmayan bir demir şelatörüdür. Kemik iliği, testis ve gastrointestinal sistem gibi mitotik olarak aktif dokularda çok az hasarlanmaya yol açar. Kemoterapi sırasında dekstrazoksan kullanımının, tedaviden 5 yıl sonra bile antrasiklinin kardiyak yan etkilerini azalttığı bildirilmiştir (33).

Probukol

İlk dönemlerde LDL-kolesterol düşürücü ilaç olarak tanıtılmış, daha sonra antioksidan etkisinin de olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda antrasiklin kardiyotoksisitesini önlemek için kullanımı araştırılmaktadır. Doksorubisinin antitümör etkisini değiştirmemekle birlikte antrasiklinin neden olduğu endojen antioksidanlarda azalma, lipid peroksidasyonunda artma ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma gibi değişiklikleri düzeltebileceği gösterilmiştir (34).

Karbonil Redüktaz İnhibitörleri

Antrasiklinler sitozolik NADPH-bağımlı karbonil redüktazlar ve aldo-keto redüktazlar aracılığı ile alkol metabolitlerine dönüşürler. Doksorubisinin alkol metaboliti kardiyak kontraktileti doksorubisinden 30 kat daha fazla bozarken doksorubisine göre çok daha az antitümör etkisi gösterir (21). Bu açıdan bakıldığında sitozolik redüktaz inhibitörleri kullanılması ile klinikte çok daha az kardiyotoksisite görülebilecek ve tümörün antrasiklin direnci azaltılabilecektir.

Tolrestat

Aldoz ve aldehid redüktazların spesifik inhibitörüdür ve çok güçlü bir şekilde insan kalbinde doksorubisinin alkol metaboliti (DOX-ol) oluşturmasını baskılamaktadır; ancak aynı başarıyı daunorubisin için gösterememektedir (21, 22).

Flavonoidler

Flavonoidler (quercetin, rutin, kaempferol) iyi bilinen karbonil redüktaz inhibitörleridir. Flavonoidlerin tavşan kalbinde karbonil redüktazları inhibe ederek DOX-ol üretimini baskımlarken (35) insan kalbinde DOX-ol üretimini arttırdığı saptanmıştır (36). Flavonoidler aynı zamanda daunorubisinin alkol metabolitinin (DAUN-ol) oluşumunu da baskılamaktadırlar.

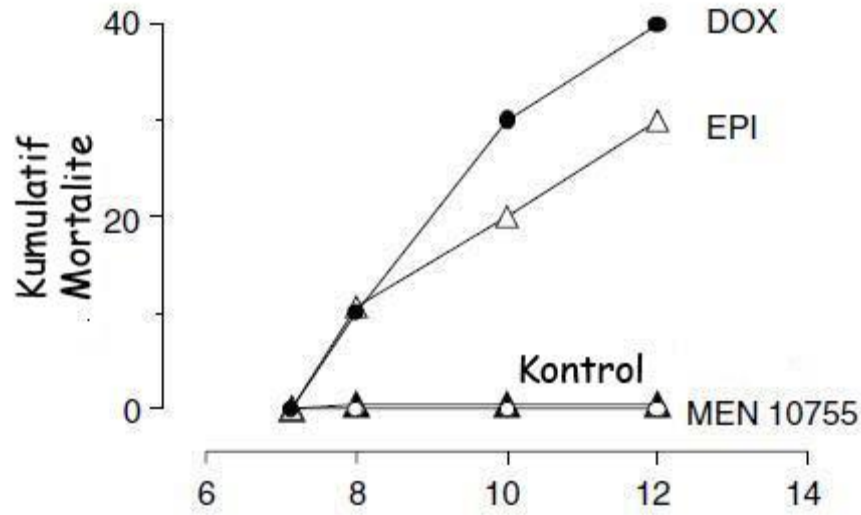
Hayvan çalışmalarıyla kanıtlanan ve hastalar üzerinde kullanılmaya uygun olduğu saptanan iki sitozolik redüktaz enzimi bulunmaktadır; **kısa zincir koenzim Q10 analogları** ve **kalkonlar**. Her ikisi de doxorubisin ve daunorubisin ile miyokardiyal antrasiklin redüktazların aktif bölgeleri için yarışrlar ve böylece DOXol ve DAUNol oluşumunu %50' ye kadar azaltırlar.

Alkol Metaboliti Olmayan Antrasiklinlerin Geliştirilmesi

Sitozolik redüktazlara dirençli bir antrasiklin olan epirubisinin klinik kullanımda diğer antrasiklinlere eşdeğer antitümör etkinliği olduğu ve düşük kardiyotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Preklinik olarak alkol metaboliti oluşumunun daha az olduğu kanıtlanmış olan diğer bir antrasiklin de **MEN 10755'** tir (37).

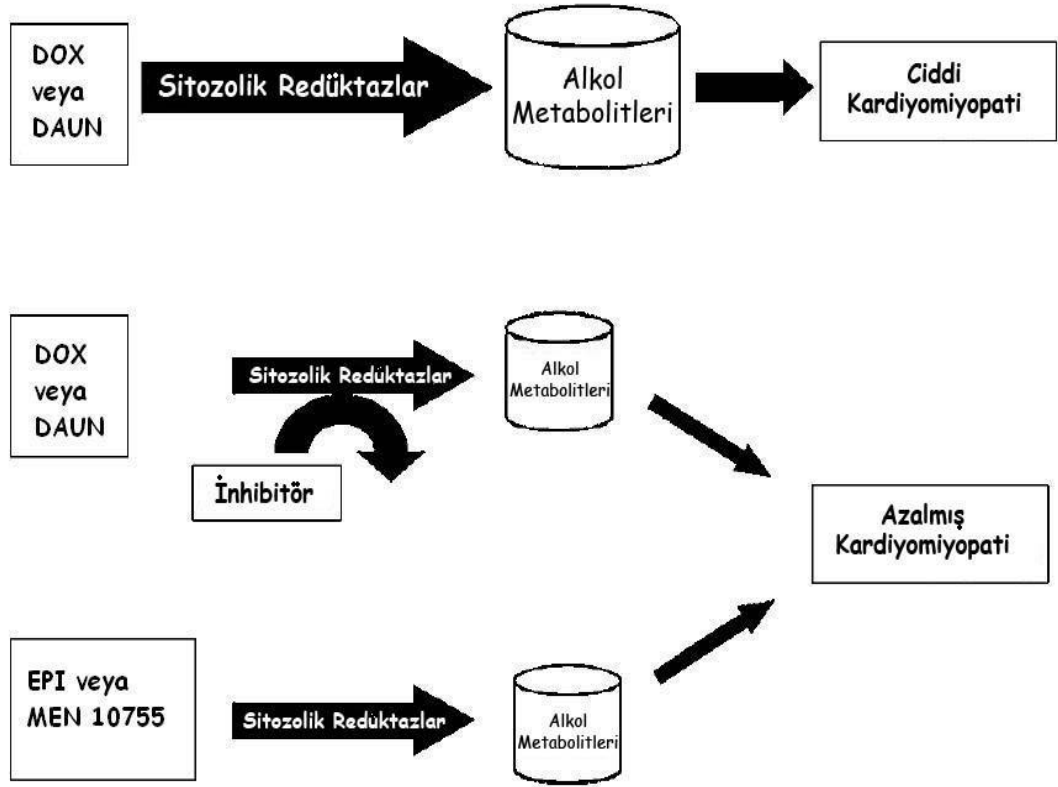
Farelerde yapılan bir deneyde doksorubisin, epirubisin, MEN 10755 tedaviden 13 hafta sonrasına kadar mortalite ve relatif kalp ağırlığı açısından karşılaştırıldığında en düşük kümülatif mortalitenin MEN 10755' te olduğu

saptanmıştır (Şekil 5). Aynı çalışmada antrasiklinlerin kendilerinin değil ama alkolik metabolitlerinin kardiyak dokuda biriktiği ve bu birikimin mortalite ile ilişkisi de açık bir şekilde gösterilmiştir (28).



Şekil 5. Zaman içinde tedavi türüne göre kümülatif mortalite oranları

Sonuç olarak sitozolik redüktaz inhibitörleri kullanarak ya da bu enzime dirençli antrasiklinler geliştirerek hem daha az kardiyotoksisite görülecek hem de ilaç direnci ile daha az karşılaşılacaktır (Şekil 6).



Şekil 6. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin, sitozolik redüktazlar yoluyla müdahale edilerek azaltılması

KARDİYAK TOKSİSİTENİN TEDAVİSİ

Antrasiklinlere bağlı oluşan kardiyotoksisitenin tedavisi, sadece hastanın yakınmaları başladığında hastayı rahatlatmaya yönelik olmamalı, aynı zamanda altta yatan bozukluğu gidermeye yönelik olmalıdır. Ancak antrasiklin tedavisi nedeni ile oluşan geç dönem kardiyak toksisitenin günümüzde bilinen etkin bir tedavisi ya da istenmeyen yan etkileri tam olarak ortadan kaldıracak bir korunma yöntemi bulunmamaktadır. İnotropik ajanlar, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve digoksin azalmış kontraktiliteyi arttırmak ve artmış ön-art yükü azaltmak için kullanılan tedavi seçenekleridir. Aritmi varlığında

antiaritmik tedavi verilmelidir. Kardiyak yüklenme (ön yük-art yük) bulguları sıklıkla kemoterapi sırasında görüldüğü için her hasta bu dönemde yakın izlenmeli; ateş, anemi, sepsis, intravenöz sıvı, renal yetmezlik ve malnütrisyon kardiyak yüklenmeyi arttırdığı için bu durumların en aza indirgenmesi sağlanmalıdır.

ACEI art yükü azaltarak kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağlar ve mortaliteyi azaltır. Enalaprilin sol ventrikül (LV) dilatasyonunu önlediği ya da dilatasyonu kısmen geri çevirdiği gösterilmiştir (38, 39).

Semptomu bulunmayan ancak LV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda enalapril mortalite ve kalp yetmezliği riskini % 29 azaltmaktadır. Silber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antrasiklin kemoterapisi almış ve enalapril tedavisi verilen 135 çocuk hastanın uzun dönem izlemlerinde sadece bir hastada kardiyak bozulma görülmüş; enalaprilin egzersiz performansını etkilemediği, ilk yılda sistol sonu duvar gerginliğini (ESS) azalttığı, 5. yılda ise ESS' nin tekrar artmaya başladığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre enalapril ilk 5 yıl için koruyucu olmakta, 5 yıldan sonra bu etkisi ortadan kalkmaktadır (38, 40).

Lipshultz ve arkadaşlarının çalışmalarında doksorubisin alan hastaların uzun dönem izlemlerinde; ACEI'nin başlangıçta ard yükü azaltarak ventriküler fonksiyonlarda düzelme sağladığı, ancak bu faydalı etkisinin 6 yıl kadar sürdüğü, 6–10 yıl sonra tekrar kardiyak bozulmanın olduğu, hastaların ya kaybedildiği ya da kalp nakli yapıldığı saptanmıştır. Sürekli enalapril tedavisi alan ince LV duvar

yapısına sahip olan bu hastaların izleminde duvar kalınlıklarındaki incelmenin arttığı görülmüştür (41, 42).

Antrasiklin tedavisi alan kanserli hastalarda büyüme hormonu LV duvar kalınlığını arttırmaktadır, ancak büyüme hormonu tedavisi sonlandığında bu etkinin geriye döndüğü izlenmiştir (43).

En son tedavi seçeneği kalp naklidir, ancak hastaların bu aşamaya gelmeden kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken tanısı, gerekli önlemlerin alınması [inotropik ajanlar, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve digoksin gibi] açısından yaşamsal önem taşımaktadır.

KARDİYAK TOKSİSİTE İZLEMİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

EKG değişiklikleri

Kardiyak toksisite izleminde 12 derivasyonlu EKG kolay uygulanması, ucuz ve güvenilir olması nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir. Supraventriküler-ventriküler taşikardi, T dalgasında düzleşme, QT intervalinde uzama, R dalgası amplitüdünde azalma, QRS voltajında azalma ve ST-T değişiklikleri akut, subakut ve kronik dönemde görülebilen ve antrasiklin kardiyotoksitesine özgül olmayan değişikliklerdir (6, 16).

Akut dönemde ortaya çıkan EKG değişiklikleri genellikle kalıcı değildir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. EKG bulguları ile antrasiklin kardiyomiyopatisinin klinik ve patolojik bulguları arasında ilişki yoktur. Nadir de

olsa kalıcı ritm bozukluklarının tedavisi gerekebileceğinden, antrasiklin tedavisi sırasında ve sonrasındaki kontrollerde hastalara EKG çekilmesi önerilmektedir (16, 44).

Telekardiyografi

Kolay elde edilebilir ucuz ve güvenilir bir yöntemdir, ancak erken dönemde antrasiklin kardiomyopatisi hakkında yeterli bilgi vermez. Konjestif kalp yetmezliği bulguları geliştikten sonra kardiomyopatiye özgül olmayan kardiomegali ve pulmoner ödem bulguları görülebilir (44).

Miyokardiyal Hasarı Gösteren Biyokimyasal Analizler

Troponin T

Doksorubisin tedavisinden sonra serum kardiak troponin T düzeyinde artış saptanmıştır. Kardiak Troponin T artışı oluşabilecek kardiak toksisiteyi öngörmede kreatin kinaz- MB' den daha duyarlı bir testtir; akut hasarı göstermede faydalıdır (45).

BNP / NT-proBNP

İnsan vücudunda 3 ana natriüretik peptit bulunmaktadır. Atrial natriüretik peptit (ANP); atriumlar tarafından üretilir, beyin natriüretik peptit (BNP) kalpte ventriküller tarafından sentezlenir ve C-tip natriüretik peptit; beyinde sentezlenir. Pro-BNP bir pro (öncül) proteindir ve 32 aminoasitlik aktif BNP' ye ve N terminalinde NT-proBNP olarak adlandırılan 76 aminoasitlik iki parçaya ayrılır. NT-proBNP' nin BNP' ye kıyasla bazı avantajları bulunmaktadır; daha uzun

yarılanma ömrüne sahiptir, oda sıcaklığında 7 gün stabil kalabilmektedir (BNP için bu değer 1 gündür) ve kalp hastalığı olan hastalarda BNP' ye oranla 2 ya da 10 kat daha fazla saptanmaktadır (46). BNP /NT-proBNP ventriküllerden volüm ve basınç yükselmesine bağlı olarak salgılanmaktadırlar. Vücutta temel olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon etkileri gösterir. BNP sol ventrikül disfonksiyonunu duyarlı bir şekilde göstermektedirler (47). BNP düzeyindeki artış konjestif kalp yetmezliğinin ağırlığı ile orantılı olarak artmaktadır (48). EKO bulguları ile BNP düzeyleri arasında yakın ilişki bulunmaktadır; FS ve EF azalması ile korele olarak BNP düzeyleri artmaktadır (49).

Literatürde bazı çalışmalarda BNP düzeyinin çocuklarda ve erişkinlerde hastanede kalış süresini, ölüm olasılığını öngörmeye önemli bir ölçüt olduğu ve kronik sol ventriküler yetmezliğe bağlı kalp trasplantasyonu listesindeki hastaların sıralamasında kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (50, 51).

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalında yapılan bir çalışmada, solid tümörü olan ve antrasiklinle tedavi edilmiş olan 34 hasta geç kardiyak toksisite açısından değerlendirildiğinde; tedavi almış olan hastalarda BNP düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (52).

BNP ya da pro-BNP düzeyinin normal saptanmasının kalp yetmezliği açısından yüksek negatif prediktif değeri vardır. Hatta kalp yetmezliğini klinik olarak izlemek yerine NT-proBNP düzeylerine göre tedavi planlanmasının daha az kardiyovasküler komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (53).

Acile solunum sıkıntısı yakınması ile başvuran süt çocuğu ve oyun çocuğu hastalarında, solunum sıkıntısının, kalp yetmezliğinden mi yoksa solunumsal problemlerden mi olduğunu ayırmada NT-proBNP kullanılması, iyi bir doğruluk derecesi ile başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (54, 55). Benzer sonuçlar erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda da elde edilmiştir (56).

Kalp yetmezliği tedavisi alan hastaların tedaviye cevabını değerlendirmede BNP ve NT-proBNP düzeyleri kullanılabilmektedir (53).

Antrasiklinlerle tedavi almış olan hastalarda, kümülatif doz düşük bile olsa geç kardiyak toksisite geliştirmeye yatkın olan hastaların artmış BNP ve NT-proBNP değerlerine sahip olduklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Erişkin yaşlarda yapılan benzer çalışmalarda daha kesin sonuçlar elde edilmiştir (52, 57, 58).

Germanakis ve arkadaşları doksorubisin tedavisi almış ve asemptomatik 19 hastada sol ventrikül kitlesi ile NT-proBNP arasında negatif korelasyon bulmuştur (59).

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında antrasiklin tedavisi alan hastalarda erken dönemde ve tedavi sonrası izlemlerde NT-proBNP ve BNP değerlerinin bakılması, klinisyenlere toksisite açısından ileriye dönük yararlı bilgiler verebilmektedir (60).

Kalp yetmezliği ve antrasiklin kardiyotoksisitesinin tanı ve izlemi dışında, BNP ve NT-proBNP aşığıdaki hastalıklar sırasında da hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak artmış bulunmaktadır:

- Dilate kardiyomiyopatisi olup sol ya da sağ ventrikül yükü artmış olan hastalar (50, 51)
- Patent duktus arteriozusu olan hastalar (61, 62)
- Sağ ventriküler volüm yükü artmış olan hastalar (pulmoner yetmezliği olan düzeltilmiş Fallot tetralojili hastalar) (63)
- Sağ venriktülüler basınç yükü artmış olan hastalar (pulmoner hipertansiyon) (63)
- Kawasaki hastalığı olan çocuklar (64, 65)

Koch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sağlıklı çocuklarda BNP düzeyleri erkeklerde $7\pm5,9$ pg/ml ve kızlarda $10,1 \pm 8,6$ pg/ml değerlerinde bulunmuştur (66).

S.J. Soldin ve arkadaşlarının 2006' da 0-21 yaşları arasında olan 1207 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada Amerikan çocukları için BNP ve NT-proBNP referans değerleri kabul edilebilecek sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre yenidoğan döneminde çok yüksek olan BNP ve NT-proBNP düzeyleri 3 yaşına kadar giderek düşmekte 3-21 yaş arasında çok az değişiklik göstererek bir plato seyri göstermektedir. Tablo 5' te NT-proBNP referans değerleri, Tablo 6' da BNP referans değerleri gösterilmektedir (67).

Tablo 5. 0 ay -21 yaş arası NT-ProBNP referans değerleri

0-21 yaş arası kız ve erkeklerde NT-ProBNP'nin 97.5'lik yüzdelik dilim için normal değerleri			
Yaş	Cinsiyet	97.5	Sayı
0-31 gün	Erkek	28,184	46
0-31 gün	Kız	35, 481	53
31-90 gün	Erkek	19,953	49
31-90 gün	Kız	15,135	45
3-6 ay	Erkek	15,849	49
3-6 ay	Kız	14,125	23
6 ay-1 yaş	Erkek	11,220	40
6 ay-1 yaş	Kız	10,000	50
1-3 yaş	Erkek	5012	105
1-3 yaş	Kız	2512	59
3-10 yaş	Erkek	1259	108
3-10 yaş	Kız	1324	90
10-15 yaş	Erkek	1585	112
10-15 yaş	Kız	1413	87
15-18 yaş	Erkek	1584	76
15-18 yaş	Kız	1318	103
18-21 yaş	Erkek	1600	61
18-21 yaş	Kız	1400	51

Tablo 6. 0 ay- 21 yaş arası BNP için referans değerleri

0-21 yaş arası kız ve erkeklerde BNP'nin 97.5'lik yüzdelik dilim için normal değerleri			
Yaş	Cinsiyet	97.5	Sayı
0-31 gün	Erkek – Kız	1585	50
31-90 gün	Erkek – Kız	1259	38
3-6 ay	Erkek – Kız	759	26
6 ay-1 yaş	Erkek – Kız	263	55
1-3 yaş	Erkek	173	60
1-3 yaş	Kız	158	51
3-10 yaş	Erkek	132	89
3-10 yaş	Kız	120	72
10-15 yaş	Erkek	120	91
10-15 yaş	Kız	115	51
15-18 yaş	Erkek	100	63
15-18 yaş	Kız	107	66
18-21 yaş	Erkek	110	50
18-21 yaş	Kız	87	46

Radyonüklid Anjiyografi

Antrasiklin kemoterapisi sonrası konjestif kalp yetmezliği gelişme riski orta ya da yüksek olan hastalarda kardiyotoksisitenin saptanmasında radyonüklid anjiyografi %75 özgül bulunmuştur; ancak yarı girişimsel ve pahalı bir yöntem olması uygulanmasını sınırlamaktadır (68).

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kolay uygulanabilen, güvenilir, görece ucuz ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Ekokardiyografi, sol ventrikülün yapısı ve fonksiyon bozukluklarını göstermede oldukça duyarlı bir yöntemdir. Antrasiklin kardiyotoksisite izleminde en sık kullanılan ölçütler sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalmadır (FK). Bu ölçümler kardiyak ön ve art yüklerden etkilenirler. Kardiyak yüklenmeden etkilenmeyen kalp hızına göre düzeltilmiş dairesel lif kısalma hızı (cVCf) ve LV art yükünün değerlendirilmesinde önemli olan sistol sonu duvar gerginliği (ESS) kontraktileti ve kardiyomiyosit sağlığını gösteren ölçümlerdir (69, 70).

Antrasiklin kardiyotoksisitesinde, $FK < \%30$ ve $EF < \%55$ değerleri ventrikül fonksiyonlarında bozulma, $FK: \%30-34$ $EF: \%55-59$ değerleri sınırda sol ventrikül fonksiyonları olarak kabul edilmektedir. Bu'lock ve ark. nın yaptıkları çalışmada, kümülatif dozda her $100\text{mg}/\text{m}^2$ artışın, FK' da $\%2-3'$ lik bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (71).

Sol ventrikül arka duvar kalınlığında azalma geç kardiyak toksisite nedenlerinden biri olup EKO ile kolaylıkla değerlendirilir. Birçok çalışmada kardiyak bozukluklar tedavi bittikten 5–10 yıl sonra görülmüş ve uzun dönem yaşayanlarda geç kardiyak toksisite oranı %5–10 olarak bildirilmiştir. İzlem süresi arttıkça; özellikle 10 yılın üzerindeki izlem sürelerinde, kardiyak fonksiyonlarda bozulma oranlarının da arttığı rapor edilmektedir (44).

Antrasiklin kardiyotoksitesini değerlendirmede ekokardiyografide tek başına fraksiyonel kısalma bakıldığında %28 hastada toksisite saptanırken, sistol sonu duvar stresi ve stres velosite indeksine bakılarak kardiyak fonksiyonlar değerlendirildiğinde bu oran % 57' e çıkmaktadır. Bu karmaşık ölçütlere pediatrik hastalarda bakmak zor ve zaman alıcıdır (69, 70).

Hastanemizde ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ocuk Kardiyolojisi Bilim Dalında Dr. Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antrasiklin tedavisi almış kanser tanılı hastalar ile kontrol grubunun dobutamin stress ekokardiyografi ile EF, FK, ESS ve LVET değerlerine bakıldığında benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Kanserli hastaların normal EF ve FK' ya sahip olmalarına karşın, strese verilen kardiyak yanıtta EF ve FK' yı sağlıklı bireylerin arttırdığı kadar arttıramamakta ve strese verilen sistolik yanıtları bozulmaktadır. Ayrıca miyosit kaybı sonucu LV arka duvar kalınlığında azalma ve ESS'de artma saptanmaktadır (69).

Diastolik fonksiyonlar

Doppler ekokardiyografi ile transmitral akımın değerlendirilmesi sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının en iyi göstergesidir. Erken dolum (E), geç-atriyal dolum (A), E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT), izovolemik kontraksiyon zamanı (ICT) ve izovolemik relaksasyon zamanı (IRT) diastolik fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan ölçütlerdir. Diastolik fonksiyonlar yaşla birlikte bozulma gösterir. Miyokardı etkilenmemiş çocuklarda diastolik fonksiyonların normal olması beklenir, ancak antrasiklin tedavisi almış hastaların diastolik fonksiyonlarında önemli bozukluklar olduğu gösterilmiştir (70-72).

Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) sistolik ve diastolik fonksiyonları gösteren, kardiyotoksisitenin erken tanısında kullanılacak önemli bir ölçüttür. Sistolik fonksiyonları gösteren EF, FK ve diastolik fonksiyonları gösteren E, A, DT ve IRT' de belirgin değişiklikler olmadan önce MPI' de değişiklikler saptanabilir (69, 73).

EKO' da Doppler doku görüntülemesi kullanılarak miyokard duvar hareketleri değerlendirilebilmektedir. Renkli doku Doppleri ile sistolik ve diastolik fonksiyonlar yüksek duyarlılıkla değerlendirilebilmektedir. Vurulu (pulse) Doppler doku görüntüleme, egzersiz sırasında sağ ventrikül performans ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çok değerli bir yöntemdir (74).

Dobutamin Stres Ekokardiyografi

Dinlenme sırasında yapılan ekokardiyografik ölçümler kardiyak toksisiteyi saptamada göreceli olarak duyarsızdır; morfolojik hasar kritik bir noktaya gelmedikçe EF’de kayda değer bir azalma izlenmemekte ve bu noktadan sonra fonksiyonel kötüleşme hızla gerçekleşmektedir. Dinlenme sırasında belirgin olmayan kardiyak bozukluklar, egzersiz ile açığa çıkarılabilir. Vücudun strese yanıtı; kalp hızını ve miyokardiyal kasılmayı arttırarak olmaktadır. Dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) ile strese karşı oluşan fizyolojik yanıtın bozulma derecesi ve kardiyak rezerv saptanabilir. Fiziksel egzersiz ve ilaçla stres EKO yapılabilir. Mental stres, soğuk uygulama, hiperventilasyon ve pil kullanımı daha az uygulanan stres oluşturuıcı etkenlerdir. Bisiklet ya da yürüme bandı ile yapılan egzersiz testini küçük çocukların ve egzersizi tolere edemeyen hastaların yapması mümkün olmayabilir, bu hastalarda farmakolojik stres EKO yapılması daha uygundur. Stres EKO sırasında dobutamin, dopamin ve atropin gibi ilaçlar kullanılabilir. Çocuk hastalara sıklıkla dobutamin tercih edilmektedir (75).

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında, Dr. Yıldırım ve arkadaşların yaptığı çalışmada antrasiklin ile tedavi edilmiş olan hastalara geç kardiyotoksisiteyi saptamak amacı ile dobutamin stres ekokardiyografi uygulanmıştır. Hastalarda normal EF ve FK değerleri saptanmış olmasına karşın, strese verilen kardiyak yanıtta EF ve FK’yı sağlıklı bireylerin arttırdığı kadar arttıramadıkları ve strese verilen sistolik yanıtın bozulduğu saptanmıştır. Ayrıca hasta olan grupta erken ve geç atrial dolum hızlarında bozulma olmadan, IRT, ICT ve DT’ de uzama olduğu saptanmış; yani

diyastolik fonksiyonların bozulmaya başladığı erken dönemde klinik bulgular gelişmeden gösterilebilmiştir (69).

DSE antrasiklin kardiyotoksitesinin dışında, talasemi majorlu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluklarının erken tanısında, Kawasaki hastalığında, arteriyal “swich” ameliyatlarında, kalp nakli sonrasında ve postoperatif Fallot tetralojili hastaların değerlendirmede kullanılmaktadır (76).

Endomiyokardiyal Biyopsi

Antrasiklin kardiyotoksite tanı ve izleminde endomiyokardiyal biyopsinin yeri tartışmalıdır. Antrasiklin nedeni ile dilate kardiyomiyopati gelişmiş hastaların kardiyak biyopsi örneklerinde, miyofibrillerde kayıp, sarkoplazmik retikulumda şişme ve sitoplazmada vakuolizasyon görülmüştür (16). Deneysel çalışmalarda akut antrasiklin kardiyotoksitesinde hiyalen materyallerde artma, inflamatuvar hücrelerde artış (lenfosit, nötrofil ve histiyosit) gösterilmiştir. Antrasiklin kardiyomiyopatisinden şüphelenilen 11 hastaya endomiyokardiyal biyopsi yapılmış ve hastaların %55’inde en çok CD8+ T lenfositleri olmak üzere inflamatuvar hücreler saptanmıştır (77).

Sonuç olarak alınan endomiyokardiyal biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi antrasikline özgül kardiyotoksiteyi göstermede kısmen duyarlı bulunmuştur. Kanserli çocuk hastalarda yüksek risk taşıması, invazif olması, uygulama ve biyopsinin değerlendirilmesindeki zorlukları nedeni ile tanı ve izlemede endomiyokardiyal biyopsi yapılması önerilmemektedir (78).

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı tüm sistemlerin egzersiz performansına olan etkilerini değerlendirebilmektedirler, bazıları ise basit bilgiler vermektedir ve uygulanmaları daha kolaydır. Hangi yöntemin kullanılacağına, değerlendirilmek istenen tıbbi sonuçlara ve eldeki kaynaklara göre karar verilmelidir. Basitten karmaşığa doğru sıralanacak olursa en sık kullanılan egzersiz testleri (79):

- Merdiven tırmanma (hastaya kaç basamak çıkabildiği sorulur)
- 6 dakika yürüme testi
- “Shuttle walk” test
- Egzersizle indüklenen astımın SFT (solunum fonksiyon testi) ile belirlenmesi
- Kardiyak stres test (örn. Bruce protokolü)
- Kardiyopulmoner egzersiz testi

“Kaç basamak çıkabiliyorsunuz?” gibi sorulara hastalar normalden daha fazla ya da daha az yanıt verebilirler; daha da önemlisi pediatrik hastalar sorulan soruyu anlamakta bile zorlanabilir. Bu yüzden objektif testlere gereksinim vardır; kardiyak ya da kardiyopulmoner test gibi yöntemleri kullanmak için iyi eğitilmiş bir ekibe, zamana ve mali olanaklara gereksinim vardır.

Balke 1960 yılında belli bir süre içerisinde yürünülen mesafeyi ölçerek basit bir fonksiyonel egzersiz testi elde edilebileceğini öngörmüştür. Başlangıçta 12 dakika içinde hastaların y r d    mesafenin ölçüldüğü bu test, hastaların bazılarının çok yorulması nedeni ile 6 dakikaya indirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir derlemede “6 dakika yürüme testinin kolay uygulanabilir, rahat tolere edilebilir ve günlük ya antıdaki aktiviteleri daha iyi yansıtan bir egzersiz testi oldu  ” vurgulanmıştır (79).

6DYT yapılırken sadece 30 metre uzunluğunda bir alana gereksinim vardır, iyi e itilmi  bir teknisyene ya da egzersiz donanımına gereksinim yoktur. 6DYT pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, sistemik dolaşım, periferik dolaşım, nöromusküler sistem ve kas metabolizması ile ilgili toplu bir bilgi vermektedir; maksimal kardiyopulmoner egzersiz testinde olduğu gibi tüm bu sistemlerle ilgili ayrı ayrı bilgi vermemektedir. Çoğu hasta 6DYT sırasında maksimal egzersiz kapasitelerine ula amamaktadırlar; kendi egzersiz yoğunluklarını kendileri ayarlayarak test sırasında isterlerse dinlenebilmekte ve testi bırakabilmektedirler. Bununla birlikte gün içinde yapılan aktivitelerin çok büyük bir çoğunluğunun da benzer şekilde seçildiği ve uygulandığı düşünülürse; 6DYT' nin günlük aktivitelerdeki egzersiz kapasitesini yansıtmakta çok uygun bir test olduğu ortaya çıkmaktadır.

6DYT klinikte şu endikasyonlar ile kullanılmaktadır (7):

- Tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırmada
 - Akciğer transplantasyonu
 - Akciğer rezeksiyonu
 - Akciğer volüm azaltma cerrahisi
 - Pulmoner rehabilitasyon
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Kalp yetmezliğı
- Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede (tek ölçüm)
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - Kistik fibrozis
 - Kalp yetmezliğı
 - Periferik vasküler hastalıklar
 - Fibromyalji
 - Yaşlı hastalarda
- Morbidite ve Mortalite öngörmede
 - Kalp yetmezliğı
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
 - Primer pulmoner hipertansiyon

Testin yapılamayacağı (kontreendike) olduğu nadir durumlar, son bir ay içerisinde stabil olmayan (unstabil) anjina ya da miyokard infarktüsü geçirmiş olmaktır. Görece kontreendikasyonlar ise istirahat kalp hızının 120/dk' nin üzerinde olması, sistolik kan basıncının 180 mmHg' nin üzerinde olması ve diastolik kan basıncının 100 mmHg' nin üzerinde olmasıdır (7). Bununla birlikte binlerce yaşlı üzerinde ve binlerce kalp yetmezliği ve kardiyomyopati hastası üzerinde erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır (80).

Pediyatrik yaş grubunda 6DYT' nin normal aralığı ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak 6 dakikada yürünülen mesafenin 4-7 yaşlar arası hızlı bir artış gösterdiği, 7-11 yaş arası daha hafif bir artış izlendiği ve 11 yaşından sonra erkeklerde bu hafif yükselme devam ederken kızlarda platoya ulaşıldığı görülmektedir (81, 82).

6DYT' nin bir tarama testi olarak kullanılabilirliğinin saptanması Türkiye' de bulunan ve sayıları her geçen gün artan sağlıklı kanser tanılı çocuk hastaların kardiyak açıdan izlemlerinin süresini kısaltacak, gereksiz ve zahmetli testlerin sadece seçilmiş kişilerde uygulanmasını sağlayacak, hastalar iyi yetiştirilmiş teknisyen ya da doktorlar olmadan izlenebilecek, hastaların kontrol polikliniklerindeki bekleme süreleri kılalacak ve ülke ekonomisi açısından mali olarak ciddi yararlar sağlayabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada: kanser nedeni ile antrasiklin tedavisi almış, en son kemoterapi dozundan bu yana en az 9 en fazla 16 yıl geçen, 16 hasta ve 16 sağlıklı gönüllü kontrol grupları serum pro-BNP düzeyleri ve 6DYT performansları açısından değerlendirilmiştir. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 16.06.2006' da 232 etik kurul onam numarası ile onaylandıktan sonra başlatılmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundaki çocuklardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Pro-BNP Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm çocukların kan örnekleri yürüme testi yapılmadan bir gün önce alınmıştır. Pro-BNP normal oda sıcaklığında 7 gün boyunca bozulmadan kalabilmesine karşın (83) standardize etmek için alınan kanlar alındıkları zaman dakikada 3500 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri -70 C° derecede saklanmıştır. Tüm örnekler alındıktan sonra serumlara +1 derecede çözünme işlemi uygulanmış ve serumların hepsi Cobas H-232 cihazında, ROCHE Pro-BNP Cen 2 Elecsys cobas E kitleri (Roche Diagnostics\Mannheim, Germany) kullanılarak çalışılmıştır. İmmünassay yöntemi kullanılarak kitlerin içinde bulunan iki özgül poliklonal antikorla pro-BNP' nin 1-21 ve 39-50 baz aralıklarındaki iki aminoasit dizisi saptanmaktadır (84). Çıkan sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

6 Dakika Yürüme Testi Protokolü

Hastalarda ve kontrol grubunda 6DYT, Amerikan Toraks Derneği standartlarına uygun olarak yapılmıştır (7). Testlerin tamamını tek bir araştırmacı uygulanmış; böylece olgular arası uygulayıcıdan kaynaklanan farklılık olması engellenmiştir. 6DYT uygulanacak olan kişiler bir gün öncesinden test hakkında bilgilendirilerek teste nasıl gelmeleri gerektiği kendilerine hem sözel hem de verilen bir broşür ile açıklanmıştır (Ek 1). Katılımcıların rahat kıyafetler ve yürümeye uygun ayakkabılar giymeleri, eğer yürümeye yardımcı (baston v.b) bir alet kullanıyorlarsa testi bununla yapabilecekleri, test öncesi ağır olmayan bir yemek yemeleri ve test öncesindeki 2 saat süresince yorucu bir spor yapmamaları istenmiştir. Test protokolü şu şekilde uygulanmıştır:

1. Teste başlanmadan önce test yapılacak kişinin boyu, kilosu, kan basıncı ölçülmüş, nabız ve solunumu sayılmıştır. Ölçüm farklılığı olmaması açısından hep aynı tartı, boy ölçer ve kan basıncı ölçüm aygıtı kullanılmıştır. Hastanın kan basıncı, nabızı ya da solunum sayısı yaşına göre yüzde 95' in üzerinde ise hastaya test uygulanmamıştır (tüm katılımcıların değerleri üst sınırın altında ölçülmüştür).
2. Testi yapılacak kişiye testin nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak yinelenmiştir. Yorulursa, dinlenmek isterse, testi yarım bırakabileceği ya da dinlendikten sonra kaldığı yerden (dinlenirken zaman işlemeye devam eder) devam edebileceği anlatılmıştır.

3. Testten önce 0-10 arasında olan yorgunluk ve nefes darlığı skalalarına ne kadar yorgun olduğunu (şimdiye kadar kendini en iyi hissettiği an 0, en yorgun hissettiği an 10 v.b.) işaretlemesi istenmiştir (Ek 2).
4. Birbirinden 15 metre uzaklıktaki iki trafik işaretinin çevresinde 6 dakika boyunca koşmadan ancak mümkün olan en hızlı şekilde yürümesi istenilmiştir. 6 dakika ölçümü için el kronometresi kullanılmıştır. Çocuğun tur sayısını hesaplamak için basmaç kullanılmış, her turda basmaca basılarak 6 dakika sonunda kaç tur attığı sayılmıştır. Test bitiminde çocuğun kaldığı nokta işaretlenip metre ile ölçülerek tam turların üzerine eklenmiştir.
5. Test sırasında psikolojik desteği standardize etmek için her dakika başında daha önceden belirlenmiş olan cümleler söylenmiştir:
 1. Dakika: 1 dakikan doldu, iyi gidiyorsun devam et.
 2. Dakika: 2 dakikan doldu, gayet güzel, yürümeye devam et.
 3. Dakika: 3 dakikan doldu, iyi gidiyorsun devam et.
 4. Dakika: 4 dakikan doldu, gayet güzel, yürümeye devam et.
 5. Dakika: 5 dakikan doldu, sadece 1 dakika kaldı, çok iyi gidiyorsun, devam.
 6. Dakika: Tamam durabilirsin, aferin çok güzel yürüdün.

Bu standart cümlelerin dışında cümle kullanılmamıştır. Test öncesi, test sırasında ve sonrasında kullanılacak olan cümleleri standartize etmek için testi uygulayan kişiye verilen belgeye sadık kalınarak konuşmalar yapılmıştır (Ek 3).

6. Test bittikten sonra çocuğun nabız, solunum ve kan basıncı değerleri alınmıştır.
7. Testten sonra 0-10 arasında olan yorgunluk ve nefes darlığı skalalarına ne kadar yorgun olduğunu (şimdiye kadar kendini en iyi hissettiği an 0, en yorgun hissettiği an 10 v.b.) işaretlemesi istenmiştir (Ek 2).
8. Çocuğa içecek ikram edilmiştir.

Test uygulandığı sırada veriler daha önceden hazırlanan bir forma yazılmıştır (Ek 4).

6DYT yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bunun ilk iki dakikasında çocuğun kan basıncı, solunum ve nabız değerleri ve antropometrik değerleri (boy-kilo) alınmaktadır. Çalışmanın ikinci kısmı olan yürüme 6 dakika sürmektedir. Yürüme sonrası değerlerinin alınması için yine yaklaşık iki dakikaya gereksinim olmaktadır.

İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.0 bilgisayar programının Windows için olan platformunda değerlendirilmiştir. Gruplar arası fark analizi için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla değişkeni karşılaştırmak için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalında kanser tanısı ile antrasiklin tedavisi almış, tedavileri tamamlanmış ve remisyonda olan; yakınması olmayan ve en son kemoterapi dozundan bu yana en az 9, en fazla 16 yıl süre geçen 16 hasta (11 erkek, 5 kız) ve 16 sağlıklı gönüllüyü kapsamaktadır. Kontrol ve hasta grupları yaş, cinsiyet, boy ve kilo açısından birbiri ile bire bir uyumlu olarak seçilmiştir. Hastaların yaşları 13–26 yaş (ort:18,0±3,6-medyan:18), boyları 153–176 cm (ort:167,1±6,1-medyan:167) ve kiloları 48–80 kg (62,2±8,9-medyan:60,0) arasında değişmektedir. Kontrol grubunun yaşları 13–26 yaş (ort:18,0±3,6 – medyan:18), boyları 157–176 cm (ort:167,7±6,6-medyan:167) ve kiloları 49–76 kg (ort:61,75±8,8-medyan:58,5) arasında değişmektedir. Hastaların klinik bilgileri Tablo 7’ de, kontrol grubunun antropometrik bilgileri Tablo 8’ de verilmiştir.

Hastalar Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin lenfoma, Wilms tümörü, ganglionöroblastom, anjiosarkom, rabdomyosarkom ve hepatoblastom tanıları ile antrasiklin tedavisi almışlardır. Hastalar doksorubisin, daunorubisin ve epirubisin kemoterapisi almışlardır; kümülatif antrasiklin dozu 90-480 mg/m² (252,5±122,6 medyan 220,0) arasında olup son antrasiklin dozundan bu yana geçen süre 9-16 (12,4±2,0- medyan:13) yıl arasında değişmektedir. Kemoterapi alma süresi 6-96 ay (ortalama:46,6±27,1 medyan:47,5) arasındadır. Hastaların tanı anındaki yaşları 1-15 yaş (ortalama:6,7±4,0 medyan:6,0) arasında değişmektedir. Bir hastaya doksorubisin ile birlikte epirubisin, bir hastaya yalnızca epirubisin tedavisi ve iki hastaya mediastinal radyoterapi (1800, 2000cGy) verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların klinik özellikleri

N o	İsim	Cinsiyet	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	Tanı	A	Doz mg/m ²	Süre (ay)	Torasik RT (cGY)
1	AG	K	20	152	48	Hodgkin Lenfoma	Doks	150	60	
2	MÇ	E	24	171	72	T-cell Lenfoma	Doks	350	13	
3	VA	E	19	171	61	Burkitt Lenfoma	Dokso Epi	90	70	
4	SY	E	18	172	74	Burkitt Lenfoma	Dokso	200	96	
5	ASA	E	21	176	64	Lenfoblastik Lenfoma	Dokso	300	45	
6	İM	E	15	160	74	Burkitt Lenfoma	Dokso	150	63	
7	FA	E	17	165	53	Wilms Tümörü	Dokso	480	45	1800
8	TT	K	18	165	50	Anjiosarkom	Dokso	360	50	
9	EBB	K	15	157	58	Wilms Tümörü	Dokso	300	54	
10	OK	E	15	167	67	Hepatoblastom	Dokso	480	12	
11	HE	E	18	164	57	Hodgkin Lenfoma	Dokso	240	6	
12	BD	K	26	10	69	Lenfoblastik lenfoma	Dokso	300	39	
13	MS Ç	E	13	165	60	Ganglio nöroblastom	Dokso	180	6	
14	HA	E	20	169	60	Hodgkin Lenfoma	Dokso	200	84	
15	UÖ	E	13	173	80	Hodgkin Lenfoma	Dokso	100	38	2000
16	GÖ	K	17	169	56	Burkitt Lenfoma	Dokso	150	65	

A:Antrasiklin, RT: radyoterapi, Dokso:Doksorubisin, Epi: Epirubisin, SAD: son antrasiklin tedavisinden sonra geçen süre

Tablo 8. Kontrol grubunun antropometrik özellikleri

No	İsim	Cinsiyet	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)
1	TK	Erkek	18	173	75
2	Ako	Erkek	18	165	58
3	Aka	Kız	26	165	55
4	EU	Erkek	24	176	76
5	İT	Erkek	16	173	70
6	HT	Erkek	13	157	53
7	KÖ	Erkek	13	166	64
8	GE	Kız	15	163	53
9	NŞ	Kız	18	160	57
10	HHG	Erkek	15	169	49
11	EÇ	Erkek	21	176	70
12	YG	Kız	17	157	53
13	FK	Erkek	19	176	73
14	RT	Kız	20	164	66
15	EÇ	Erkek	20	168	59
16	OİD	Erkek	15	175	57

A:Antrasiklin, RT: radyoterapi, Dokso:Doksorubisin, Epi: Epirubisin, SAD: son antrasiklin tedavisinden sonra geçen süre

Antrasiklin kemoterapisi almış olgularla almamış olanlar arasında test öncesi ve test sonrası ölçülen vital bulgular ve nefes darlığı-yorgunluk skalaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tablo 9' da antrasiklin tedavisi alan, Tablo 10' da kemoterapi almayan olguların 6DYT öncesi ve sonrası vital bulguları, yorgunluk ve nefes darlığı ölçekleri gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların vital bulguları ve nefes darlığı-yorgunluk skalaları

No	İsim	TÖ Kan Basıncı	TS Kan Basıncı	Nabız Ö/S	Nabız artış yüzdesi %	O ₂ Sat. Ö/S %	Nefes Darlığı Skalası (Ö/S)	Yorgunluk Skalası (Ö/S)
1	AG	115/70	105/105	92/124	34	98/98	0/1	0/1
2	MÇ	125/85	130/130	88/120	36	97/97	1/ 2	½
3	VA	95/70	100/100	76/11	46	97/97	0/0	0/0
4	SY	119/78	120/75	72/92	27	98/98	1/1	1/1
5	ASA	100/55	110/55	62/90	45	99/99	1/1	1/1
6	İM	90/68	95/60	101/121	21	97/98	0/0	0/0
7	FA	109/68	134/73	70/83	18	98/97	0/0	0/0
8	TT	97/61	105/60	61/98	60	99/98	0/0	1/1
9	EBB	125/75	130/80	80/106	32	99/99	0/0	0/0
10	OK	123/60	170/82	108/135	25	98/98	0/0	0/0
11	HE	112/72	121/71	96/95	-0.98	96/96	0/0	0/0
12	BD	140/90	140/90	108/130	20	98/96	2/2	0/0
13	MSÇ	110/70	130/70	120/150	25	98/98	0/0	0/0
14	HA	110/50	115/50	60/99	65	99/98	0/0	0/0
15	UÖ	133/69	150/76	90/125	38.88	97/97	4/5	1/5
16	GÖ	114/54	129/99	109/129	18.34	98/98	0/0	0/0

TÖ: Test Öncesi TS: Test sonrası Sat: saturasyonu Ö/S: Öncesi/Sonrası

Tablo 10. Kontrol grubunun vital bulguları ve nefes darlığı-yorgunluk skalaları

No	İsim	TÖ Kan Basıncı mmHg	TS Kan Basıncı	Nabız Ö/S	Nabız artış yüzdesi %	O ₂ Sat. Ö/S %	Nefes Darlığı Skalası (Ö/S)	Yorgunluk Skalası (Ö/S)
1	TK	110/62	115/60	80/100	37,5	98/98	0/0	0/0
2	AKo	115/67	115/65	70/106	51,42	98/97	0/0	0/0
3	AKa	105/70	110/70	65/90	38,46	99/98	0/0	0/0
4	EU	130/70	128/80	135/170	25,92	100/99	0/0	0/0
5	İT	120/80	120/70	64/88	37,50	99/100	3/3	0/0
6	HT	100/70	120/80	84/121	1,44	100/99	0/0	0/0
7	KÖ	115/75	120/70	90/113	25,55	96/96	0/0	0/0
8	GE	95/65	110/75	82/110	34,14	97/98	0/3	0/0
9	NŞ	100/60	113/62	85/106	24,70	100/100	0/0	0/0
10	HHG	90/60	100/60	69/81	17,39	99/99	0/3	0/0
11	EÇ	125/85	130/80	63/90	42,85	99/98	0/0	0/0
12	YG	110/70	115/70	91/98	7,69	97/97	0/0	0/0
13	FK	120/75	125/70	76/108	42,10	99/99	0/0	0/0
14	RT	110/60	115/65	80/106	32,50	100/99	0/0	0/0
15	EÇ	120/65	125/60	74/104	40,54	100/99	0/0	0/0
16	OİD	125/70	123/65	86/120	39,53	100/100	0/0	0/0

TÖ: Test Öncesi TS: Test sonrası Sat: saturasyonu Ö/S: Öncesi/Sonrası

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ SONUÇLARI

Antrasiklin tedavisi almış olan olguların 6DYT ile ortalama yürüdükleri mesafe 542,4 metre iken kemoterapi almamış olgularda bu mesafe 572,1 metreye çıkmaktadır (p:0,24). Çalışmaya alınan tüm erkeklerin 6DYT ortalaması 572,23 m, kızların ise 524,48 metredir; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,088 Tablo 11). 6DYT sonuçları alınan kümülatif antrasiklin dozunun 250 mg/m² nin altında, 251-399 arası ve kemoterapi almamışlar şeklinde gruplandırılarak Kruskal-Wallis testi uygulandığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0,19 Tablo 12). Parametrik testler kullanılarak (T-Test) kemoterapi alan ve almayanların 6DYT' leri karşılaştırıldığında aradaki farklılık sınırda anlamsız çıkmaktadır (p:0,054). Çalışma grupları kemoterapi almamış ve 250 mg/m² nin üzerinde antrasiklin almış olanlar şeklinde ikiye ayrılıp Mann-Whitney testi uygulandığında gruplar arası farklılık belirginleşmekte ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0,071 Tablo 12).

Tablo 11. Cinsiyetlere ve tedavi alıp almamalarına göre katılımcıların 6DYT sonuçları

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ SONUÇLARI (metre)			
	Hastalar	Kontrol	Toplam
Kız	515,1 ± 94,3	533,9 ± 46,7	524,5 ± 70,9
Erkek	554,9 ± 65,5	589,6 ± 42,5	572,2 ± 56,7
Toplam	542,4 ± 74,8	572,1 ± 49,9	

Tablo 12. Kümülatif kemoterapi dozlarına göre kız ve erkeklerin 6DYT sonuçları

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ (metre)			
	Kemoterapi <250mg/m ²	Kemoterapi >250mg/m ²	Kemoterapi almamış (Kontrol)
Kız	555,5 ± 102,5	488,1 ± 99,1	533,9 ± 46,8
Erkek	571,2 ± 53,1	526,2 ± 83,3	589,6 ± 42,5
Toplam	567,7 ± 58,9	509,9 ± 84,6	572,2 ± 49,9

Çalışmamızda 6DYT sonuçları VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ile orantılanarak hesaplandığında, tedavi alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Mann-Whitney Test p:0,32). Kemoterapi almayanlar ve 250 mg/m²’ den fazla antrasiklin tedavisi alanlar aralarında düzeltilmiş 6DYT sonuçları açısından karşılaştırıldığında yine aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (Mann-Whitney Test p:0,095 Tablo 13).

Tablo 13. VKİ ile düzeltilmiş 6DYT sonuçları

VKİ ile düzeltilmiş 6DYT sonuçları (metre)			
	Kemoterapi <250mg/m ²	Kemoterapi >250mg/m ²	Kemoterapi almamış (Kontrol)
Kız	611,5 ± 131,8	494,6 ± 111,1	544,9 ± 66,7
Erkek	539,7 ± 101,8	530,4 ± 132,1	578,2 ± 85,6
Toplam	555,6 ± 104,6	515,1 ± 114,9	567,8 ± 79,6

PRO-BNP SONUÇLARI

Çalışmaya katılan kişilerden antrasiklin tedavisi almış olanların ortalama pro-BNP düzeyi 59,04 pg/ml iken kontrol grubunun pro-BNP düzeyi 24,18 pg/ml'dir. Kemoterapi alanlarla almayanların değerleri Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında aralarında sınırda fark saptanmamıştır (p:0,051). Kontrol grubu ile 250 mg/m²'nin üzerinde kümülatif antrasiklin alanların değerleri Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında pro-BNP ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0,016 Tablo 14). 250 mg/m²'nin altında kümülatif antrasiklin tedavisi alanlar ile 250 mg/m²'nin üzerinde kümülatif antrasiklin alanların değerleri Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında pro-BNP ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,064 Tablo 14).

Tablo 14. Kümülatif kemoterapi dozlarına göre kız ve erkeklerin pro-BNP sonuçları

	Pro-BNP (pg/ml)		
	Kemoterapi <250mg/m ²	Kemoterapi >250mg/m ² *	Kemoterapi almamış (Kontrol)
Kız	26,1 ± 15,5	40,8 ± 30,8	27,8 ± 13,3
Erkek	36,7 ± 45,9	128,4 ± 120,5	22,6 ± 17,5
Toplam	34,3 ± 40,4	90,84 ± 98,9	24,2 ± 16,1

*Kontrol grubu ile anlamlı fark p< 0,05

Tablo 15' te antrasiklin tedavisi almış olan olguların 6DYT ve pro-BNP sonuçları verilmiştir.

Tablo 15. Antrasiklin almış olgularda pro-BNP ve 6DYT sonuçları

No	İsim	A Doz mg/m ²	A süre (ay)	6DYT (metre)	Pro-BNP (pg/ml)
1	AG	150	60	483.0	15.6
2	MÇ	350	13	463.7	54.02
3	VA	90	70	623.1	6.04
4	SY	200	96	507.1	132.20
5	ASA	300	45	460.5	302.8
6	İM	150	63	487.8	44.87
7	FA	480	45	637.0	114.7
8	TT	360	50	386.4	11.91
9	EBB	300	54	584.4	73.15
10	OK	480	12	543.9	42.08
11	HE	240	6	598.9	5.00
12	BD	300	39	493.6	37.22
13	MSÇ	180	6	579.6	47.45
14	HA	200	84	584.0	9.51
15	UÖ	100	38	618.0	11.57
16	GÖ	150	65	627.9	37.03

A:Antrasiklin, KT:Kemoterapi

Tablo 16' te antrasiklin tedavisi almamış olan olguların 6DYT ve pro-BNP sonuçları verilmiştir.

Tablo 16. Kontrol grubunda pro-BNP ve 6DYT sonuçları

No	İsim	6DYT (metre)	Pro-BNP (pg/ml)
1	TK	613.4	43.49
2	Ako	632.6	8.62
3	Aka	507.0	16.24
4	EU	594.7	5.00
5	İT	536.3	12.97
6	HT	653.3	26.86
7	KÖ	546.0	47.74
8	GE	516.7	48.64
9	NŞ	546.0	30.49
10	HHG	597.7	47.74
11	EÇ	546.0	13.70
12	YG	609.4	27.30
13	FK	624.3	5.70
14	RT	490.4	16.09
15	EÇ	532.4	31.28
16	OİD	608.8	5.09

A:Antrasiklin, KT:Kemoterapi, VKİ: vücut kitle indeksi

KORELASYONLAR

Kümülatif antrasiklin dozu arttıkça 6DYT'de yürünülen mesafe azalmakla birlikte kümülatif antrasiklin dozu ile 6DYT arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. 6DYT' de daha fazla mesafe yürüyenlerin pro-BNP düzeyleri daha düşük bulunmakla birlikte 6DYT ile pro-BNP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Kümülatif antrasiklin dozu ile kan pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (p:0,02). Pro-BNP düzeyi arttıkça yürünülen mesafe azalmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p:0,139).

Teste katılanların kalp atım sayılarının test sonrası/test öncesi oranı azaldıkça 6DYT' de yürüdükleri mesafe artmaktadır. Ancak 6DYT ile test öncesi kalp atımı, test sonrası kalp atımı ve test öncesine göre test sonrasında artış yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla p:0,381 p:0,055 p:0,092 Tablo 17). Yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yürünülen mesafe de artmaktadır (p:0,028).

Tablo 17. Kümülatif kemoterapi dozlarına göre kalp atım artış yüzdeleri

	6DYT	Pro-BNP	Kalp Atımında Artış %
Kemoterapi <250mg/m²	567,7 ± 59	34,3 ± 40,3	30,4 ± 18,6
Kemoterapi >250mg/m²	509,9 ± 84,6	90,8 ± 98,8	33,7 ± 14,9
Kontrol	572,2 ± 49,9	41,6 ± 56,18	31,5 ± 14,8

TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kanser tanısı alan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Sağkalım oranlarının %23' ten %70' e çıkmış olması, tedavi edilmiş ancak bu tedavinin zararlı yan etkileri açısından izlenmesi gereken büyük bir hasta grubunun oluşmasına neden olmaktadır. Bu hastaların nerede, kim tarafından, hangi aralıklarla, hangi test ve yöntemler kullanılarak izleneceği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Hasta sayısının fazlalığı ve bu hastaların ömür boyu izlenmeleri gerektiği göz önüne alındığında fiyat-yarar çalışmalarının gerekliliği gündem oluşturmaya başlamıştır.

Antrasiklinler birçok solid tümör ve lösemi tedavisinde kullanılan etkili antineoplastik ilaçlardır. Kanserli çocukların %60' ı daunorubisin, epirubisin ve doksorubisin gibi antrasiklin türevi ilaçlarla tedavi edilmektedirler. Antrasiklin türevi ilaçların yaklaşık 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmasına ve başarılı sonuçlar elde edilmesine karşın kardiyotoksik yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır.

Günümüzde kardiyotoksikitenin erken tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem olan ekokardiyografi kolay uygulanabilir, güvenilir ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Ekokardiyografi ventrikül yapısını ve fonksiyon bozukluklarını göstermede oldukça duyarlı bir yöntemdir; ancak uzman personel gereksinimi ve pahalı oluşu kardiyak toksisiteyi erken belirlemede daha ucuz ve kolay yöntemleri araştırma gereksinimini

doğurmuştur. Çalışmamızda pro-BNP ve 6DYT' nin kardiyotoksisiteyi belirlemedeki yeri araştırılmıştır.

Çalışmamızda kanser nedeni ile antrasiklin tedavisi almış, en son kemoterapi dozundan bu yana en az 9 en fazla 16 yıl süre geçen, yakınması ve klinik olarak kalp yetmezliği bulgusu olmayan, 16 hasta ve 16 sağlıklı gönüllü kontrol grubu serum pro-BNP düzeyleri ve 6DYT performansları açısından değerlendirilmiştir.

6DYT uygulanması kolay, uzman personel gerektirmeyen ve kısa sürede tamamlanabilen bir testtir. Günlük submaksimal efor kapasitesini göstermedeki yeri özellikle erişkin yaş grubunda bugüne kadar çeşitli hasta gruplarında çalışılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir. Günlük hayatın içinde yaptığımız işlerin çoğunu kapasitemize göre ayarlar ve az yorulacak şekilde yaşarız. Bu açıdan bakıldığında 6DYT günlük yaşamdaki gibi eforun hastanın isteğine göre ayarlanmasına imkan vererek yaşam kalitesini belirlemede diğer efor testlerine göre çok daha anlamlı olmaktadır.

Lammers ve arkadaşlarının 4-11 yaş arasındaki herhangi bir hastalığı olmayan 328 çocuğa 6DYT uygulanan çalışmasında ortalama yürünülen mesafe 470 ± 59 metre olarak bulunmuş, kızlarla erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yürünülen mesafenin 4 yaşından 7 yaşına kadar belirgin olarak arttığı, 7 yaşından sonra ise hafif bir artış olduğu saptanmıştır (81). Geiger ve arkadaşlarının 3-18 yaş arasındaki 280 erkek ve 248 sağlıklı çocukla yaptıkları 6DYT çalışmasında 11 yaşına kadar yürünülen mesafenin arttığı, kızlarla erkekler

arasında fark olmadığı, 11 yaşından 18 yaşına kadar kızlarda 6DYT' nin plato çizdiği (655,8m' den 660,9 m' ye) erkeklerde ise yavaş yükselişine devam ettiği (667,3 m' den 727,6m' ye) saptanmıştır (82). Li ve arkadaşlarının yaşları 14-16 arasında değişen 74 çocuk ile yaptığı çalışmada ortalama 6DYT mesafesi $659,8 \pm 58,1$ m olarak bulunmuştur (85). Erişkin yaşta yapılmış olan çalışmalardan Singapur' da 45-85 yaş arası 35 sağlıklı kişide yapılan çalışmada 6DYT ortalama 560 ± 105 m olarak bulunmuştur (86). Stevens ve arkadaşlarının yaşları $65 \pm 10,9$ yaş olan 21 sağlıklı insanla yapılan çalışmasında ortalama yürünülen mesafe $374,29 \pm 77$ m. olarak ölçülmüştür (87).

Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması her ülkenin kendi popülasyonu için yaşlara göre bir standart eğrisinin çıkartılmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamıza katılan tüm erkeklerin 6DYT ortalaması 572,23 m, kızlarınki 524,48 metredir, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p:0,088$ Tablo 11). Tüm olguların yaş ortalaması 18 olup, 18 yaş altı 10 olgu bulunmaktadır; 18 yaş altındaki olgularımızın 6DYT ortalaması $571,56 \pm 64,0$ metre, 18 yaş üstünde ise $533,55 \pm 60,02$ metre olarak saptanmıştır. Bulduğumuz değerler 4-11 yaş altındaki çocuklarla çalışan Lammers ve arkadaşlarının değerlerinden biraz daha yüksek, Geiger ve arkadaşlarının çalışmalarındaki 3-18 yaş grubundaki ortalama ise biraz daha düşük çıkmıştır. Çalışmamızdaki yaş aralığı hem pediatrik hem erişkin yaş grubunu kapsadığından 6DYT 18 yaş altı ve 18 yaş üstü olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; elde edilen sonuçların diğer çalışmaların ortalamasına yakın değerler olduğu görülmektedir. Çalışmamızda yaş

arttıkça istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yürünülen mesafe de artmaktadır (p:0,028).

Çalışmamızda kemoterapi almamış olguların 6DYT ortalaması 509,9 m. iken 250 mg/m^2 nin üzerinde kümülatif antrasiklin alanların ortalaması 572,1 m. olup; gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmayışı hastalarımıza uygulanan kemoterapi dozlarının diğer çalışmalardan daha düşük olması ile (ortalama $252,5 \text{ mg/m}^2$) ve olguların sayısının azlığı ile açıklanabilir. Aynı şekilde 250 mg/m^2 nin üzerinde kemoterapi almış olan hastaların ortalama antrasiklin dozu $368,57 \text{ mg/m}^2$ dir. Doksorubisin tedavisi alan yetişkin hastalarda geç kardiyomiyopati riski, kümülatif dozun 300 mg/m^2 olması durumunda %1 olup, doz 450 mg/m^2 çıktığında ise %4'e çıkmaktadır. Çocuk hastalarda doksorubisin dozunun 770 mg/m^2 olması durumunda toksisite riskinin %30-40'lara yükseldiği bildirilmiştir (19).

Frankenstein ve arkadaşlarının yaş ortalaması $54,9 \pm 11,5$ yaş olan 1035 konjestif kalp yetmezlikli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada her iki cinsiyette 6DYT' nin boy, kilo ya da VKİ ile düzeltilmesinin 6DYT' nin prognostik değerini arttırdığı; yaş ile düzeltilmesinin ise prognostik değeri etkilemediğini saptanmıştır (89). Çalışmamızda 6DYT sonuçlarını VKİ ile düzeltilmiş olarak ve kümülatif doza göre hesapladığımızda tedavi alanlarla almayanlar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p:0,32). Kemoterapi almayanlar ve 250 mg/m^2 den fazla kümülatif antrasiklin tedavisi alanlar aralarında VKİ ile düzeltilmiş 6DYT sonuçları açısından karşılaştırıldığında yine aralarında anlamlı fark çıkmamaktadır (p:0,095 Tablo13).

6DYT' nin ayaktan izlenen kalp yetmezliği olan hastalarda ölüm olasılığını öngörmede herhangi bir antropometrik düzeltme yapmadan da yararlı olduğunu gösteren Dr.Arslan ve arkadaşlarının bir çalışması bulunmaktadır ancak erişkinler üzerinde yapılmış bir çalışmadır (90).

Stevens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 saat ara ile 3 kez 6DYT yinelenmiş (87), Li ve arkadaşlarının yaşları 12-16 arasında değişen (ortalama $14,2 \pm 1,2$ yaş) 74 öğrenci ile yaptıkları çalışmada 2 hafta ara ile iki kez 6DYT yinelenmiş (85) ve iki çalışmada da elde edilen sonuçlar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda hastalarımıza ve kontrol grubuna 6DYT testi bir kez uygulanmış ve yinelenmemiştir. Bazı testlerde olgu içi değişkenlik (intersubject variability) nedeniyle testin yinelenmesi çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar 6DYT testini ikinci kez yapanların yürüme mesafeleri arasında fark olmadığını bu yüzden 6DYT' nin yinelenmesinin gerekmediğini bildirmektedirler.

Antrasiklin tedavisinin veriliş hızının kardiyotoksisite üzerine etkisi literatürde tartışmalı bir konudur. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, 60 mg/m^2 dozunda 24 saat ve 75 mg/m^2 dozunda 72 saatin üzerinde doksorubisin infüzyonu verilen hastalarda, hızlı (bolus) infüzyon verilen hastalara göre konjestif kalp yetmezliği insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise akut lenfoblastik lösemi tanısı alan 240 çocuğa randomize olarak hızlı ya da 48 saatlik infüzyon şeklinde 30 mg/m^2 doksorubisin tedavisi haftada 3 kez kümülatif doz 340 mg/m^2 olacak şekilde verilmiş, lösemi tedavisinden 1.5 yıl sonra dilate kardiyomiyopati oranında her iki grupta da azalma görülmemiş, iki farklı verilme

şeklinin kardiyoprotektif açıdan birbirine üstünlüğünün olmadığı vurgulanmıştır (31). Hastalarımıza günlük 20-45 mg/m² arasında antrasiklin tedavisi uygulanan protokole göre 6 ya da 8 saatlik infüzyonlarla verilmiştir. Bazı hastalara günlük doz 20 mg/m² 3 gün süreyle 6 saatlik infüzyonlar şeklinde (1 kür, 72 saat içerisinde 60 mg/m²), bazı hastalara günlük doz 45 mg/m² 2 gün süreyle 8 saatlik infüzyonlar şeklinde (1 kür, 48 saat içinde 90 mg/m²) verilmiştir. Hasta sayımızın azlığı nedeni ile bu konuda yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızda 6DYT ile kümülatif antrasiklin dozu arasında istatistiksel olarak ilişki olmaması hastalarımızın hiçbirinin günlük aktivitelerde sorun yaşamıyor oluşundan, klinik olarak kalp yetmezliği bulgularının olmamasından ve aldıkları kümülatif antrasiklin dozunun yüksek olmamasından (90-480 g/m² ortalama:252,5±122,6) kaynaklanıyor olabilir. Hasta sayısının az olması ve kemoterapiden yıllar sonra hastalara ulaşmada zorluk ve hastaların kontrollere gelmiyor oluşu çalışmamızı zorlaştırmaktadır. Bu durumda hastalara kemoterapi uygulanmadan önce ve kemoterapi sonrası 6DYT uygulanması ileride 6DYT' nin etkinliği, yararlılığı ve kemoterapiye bağlı toksisiteyi saptama duyarlılığı ile ilgili önemli bilgiler sağlayacaktır. 6DYT henüz pediatrik yaş grubunda özellikle kemoterapi hastalarında çok az çalışılmış bir testtir ve Türk çocukları için yaşlara göre normal dağılımı bildirilmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6DYT özellikle kalp yetmezliği olan pulmoner hipertansiyonlu ve kistik fibrozisli çocuk ve erişkinlerde kullanılmaktadır (88). Kardiyotoksik ilaç almış

olan pediatrik hastalara 6DYT uygulanması ile ilgili yayınlanmış çalışma bulunmamıştır.

Çalışmamızda kardiyotoksisiteyi belirlemek için kullandığımız BNP ve Pro-BNP ventriküllerden volüm ve basınç yükselmesine bağlı olarak salgılanmaktadır. Vücutta temel olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon etkileri gösterir. BNP sol ventrikül disfonksiyonunu duyarlı bir şekilde göstermektedirler; düzeylerindeki artış konjestif kalp yetmezliğinin ağırlığı ile orantılı olarak artmaktadır (47, 48).

Çalışmamızda antrasiklin tedavisi almış olan hastaların ortalama pro-BNP düzeyi $59,0 \text{ pg/ml} \pm 74,9 \text{ pg/ml}$, kontrol grubunun pro-BNP düzeyi $24,2 \pm 16,1 \text{ pg/ml}$ olarak bulunmuştur. Kemoterapi alanlarla almayanların pro-BNP düzeyleri karşılaştırıldığında $p:0,051$ olup, alınan kümülatif antrasiklin dozu arttıkça ($>250 \text{ mg/m}^2$) antrasiklin kemoterapisi alanlarla hiç almayanlar aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı hale gelmektedir ($p:0,016$).

Albers ve arkadaşları pro-BNP' nin 18 yaş için ortalama değerini $53,3 \text{ pg/ml}$ olarak bildirmişlerdir (83). Cohen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 13 kişilik kontrol grubunun pro-BNP ortalaması $201 \pm 114 \text{ pg/ml}$ ölçülmüştür (54). Her ne kadar çalışmamızda ve Albers ile Cohen' nin çalışmalarında aynı kitler (Roche) kullanılmış olsa da verilerdeki farklılıklar her ülkenin ve her laboratuvarın kendi standartlarını oluşturmasının yararlı olacağını göstermektedir.

Aggarwal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ortalama BNP düzeyi kalp yetmezliği saptanmamış hastalarda $15,2 \pm 11,9 \text{ pg/ml}$ iken antrasikline

bağlı kalp yetmezliği gelişen grupta $49,0 \pm 40,2$ pg/ml olarak saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (57). Cohen ve arkadaşlarının çalışmasında kalp yetmezliğine bağlı solunum sıkıntısı saptanan hastalarda pro-BNP 26344 ± 25027 pg/ml iken kontrol grubunda 201 ± 114 pg/ml dir (54). İki çalışmanın (54, 57) da BNP değerlerinin çok geniş bir dağılım gösterdiği dikkati çekmektedir.

Pınarlı ve arkadaşlarının antrasiklin alan hastalardaki geç kardiyotoksisteyi saptamak için yapmış olduğu çalışmada, antrasiklin tedavisi alan grupta serum BNP ortalaması 10,56 pg/ml, sağlıklı kontrollerde 4,09 pg/ml olarak saptanmış; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızın sonuçlarına korelasyon analizleri uygulandığında alınan kümülatif doz ile kan pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur ($p:0,021$). Hastaların aldıkları antrasiklin dozu arttıkça pro-BNP düzeyleri de artmaktadır. Hastalarımızdan en yüksek dozda kemoterapiyi alan (480 mg/m^2) FA' nın pro-BNP düzeyi 114,7 pg/ml iken en düşük doz kemoterapi alan (90 mg/m^2) VA' nın pro-BNP düzeyi 6,04 pg/ml' dir.

Çalışmamızda en yüksek pro-BNP düzeyine (302,8 pg/ml) sahip 7 nolu hastanın 6DYT 460,5 metre iken, en düşük pro-BNP düzeyi saptanan (5,0 pg/ml) 11 nolu hastanın yürüdüğü mesafe 598,9 metredir. Pro-BNP düzeyleri arttıkça yürünülen mesafe azalmaktadır. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p:0,139$). Hasta sayısının ve kümülatif dozun daha fazla olduğu çalışmaların yapılması aradaki farklılığı belirgin olarak ortaya çıkarabilir.

Teste katılanların kalp atım sayılarının test sonrası/test öncesi oranı azaldıkça 6DYT’ de yürüdükleri mesafe artmaktadır. Ancak 6DYT ile test öncesi kalp atımı, test sonrası kalp atımı ve test öncesine göre test sonrasında artış yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (sırasıyla p:0,381 p:0,0549 p:0,092). Olgularımızdan 11 nolu hastanın test öncesi ve test öncesi kalp atımları birbirine eşittir. 11 nolu hastanın hem hasta hem kontrol grupları arasında en düşük pro-BNP seviyesine sahip olan olgumuzdur. 11 nolu hastanın 6DYT sonucu ise 598,9 m. olup 542,4 m. olan hasta grubu ortalamasından belirgin daha yüksektir. Bu verilerden antrasiklin kardiyotoksitesinden etkilenmiş olan olguların kalp atımlarını daha fazla arttırarak 6DYT’ yi bitirdikleri sonucu çıkarılabilmektedir.

Çalışmamızdaki en önemli sınırlamayı antrasiklin kemoterapisi almış ve hastalığı tamamen tedavi olmuş olan hastalara ulaşmadaki zorluk oluşturmuştur. Ulaşılan bazı hastalar kontrol amaçlı bile olsa hastaneye gelmek istememektedirler. Hastalarımızın ortalama izlem süresi 12,4 yıl olup en kısa izlem süreli hastanın tedavisi 9 yıl önce tamamlanmıştır. Benzer sorun diğer çalışmalarda da yaşanmaktadır, Pınarlı ve arkadaşlarının çalışmasında 34, Germenakis ve arkadaşlarının çalışmasında 19 hasta çalışmaya alınmıştır. Pınarlı ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama izlem süresi 3,8 yıl, Germenakis ve arkadaşlarında ortalama izlem süresi 3,9 yıldır (52, 59). Çalışmamız pediatrik yaş grubunda en uzun (ortalama: 12.4 yıl) izlem süresine sahip çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre antrasiklin tedavisi alan hastaların izleminde pro-BNP düzeylerinin ölçülmesinin klinik bulgular gelişmeden

kardiyotoksisitenin erken tanısında yararlı olabileceği bulunmuştur. 6DYT sonuçları ise hastalarımızın aldığı kümülatif dozun düşük olması ve hasta sayımızın azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Daha yüksek dozlarda kümülatif kemoterapi alan hastalarla ve ulaşılabilen hasta sayısının arttığı yeni çalışmalarla daha belirleyici sonuçlar elde edilebilir.

SONUÇLAR

- Çalışmamız yaşları 13-26 yaş arasında değişen 16 antrasiklin tedavisi almış hasta ve 16 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilmiştir.
- Hastaların en son kemoterapi dozundan bu yana en az 9, en fazla 16 yıl süre geçmiştir.
- Hastaların tanı anındaki yaşları 1-15 yaş arası değişmektedir.
- Hastaların aldığı kümülatif antrasiklin dozu 90-480 mg/m² (252,5±122,6 medyan 220,0) arasındadır.
- Erkeklerin 6DYT ortalaması 572,23 m. kızları 524,48 metredir (p:0,08).
- Yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yürünülen mesafe de artmaktadır (p:0,028).
- Antrasiklin tedavisi almış olan olguların ortalama 6DYT mesafesi 542,4 metre iken kemoterapi almamış olgularda bu mesafe 572,1 metreye çıkmaktadır (p>0,05).
- Kemoterapi almamış olanların 6DYT ortalaması 572,1 m. iken 250 mg/m² nin üzerinde antrasiklin almış olanların 6DYT ortalaması 509,9 metredir; aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p:0,071).
- VKİ ile düzeltilerek 6DYT sonuçları hesaplandığında; 250 mg/m² nin üzerinde kemoterapi alanlarla kemoterapi almayanlar arasındaki istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.

- Hastaların aldığı kümülatif antrasiklin dozu arttıkça 6DYT'de yürünülen mesafe azalmakla birlikte kümülatif antrasiklin dozu ile 6DYT arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır .
- Antrasiklin tedavisi almış olanların ortalama pro-BNP düzeyi 59.04 pg/ml iken kontrol grubunun pro-BNP düzeyi 24.18 pg/ml' dir (p:0,051).
- 250 mg/m²' nin üzerinde antrasiklin alanların pro-BNP düzeylerinin ortalaması 90,84 pg/ml, hiç kemoterapi almayanların pro-BNP düzeyleri ortalaması 24,2 pg/ml' dir; aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,016).
- Korelasyon analizleri uygulandığında alınan kümülatif doz ile kan pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (p:0,02).
- Pro-BNP düzeyi arttıkça yürünülen mesafe azalmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.
- Hastaların birim zamanda aldıkları kemoterapi ile 6DYT korele edildiğinde aralarında negatif korelasyon bulunmakla birlikte; saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097-105.
2. Wallace WHB, Blacklay A, Eiser C, Davies H, Hawkins M, Levitt GA, et al. Late Effects Committee of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). Developing strategies for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *BMJ* 2001;323:271-4.
3. Curry H, Parkes S, Powell J, Mann J. Caring for survivors of childhood cancers: the size of the problem. *Eur J Cancer* 2006;42:501-8.
4. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004;351:120-1.
5. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K, Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? *Br J Haematol* 2004;124:463-8.
6. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996;75:416-422.
7. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.

8. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625.
9. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978–84.
10. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33–50.
11. Gatta G, Capocaccia R, Coleman M.P, Ries L.A, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002;95:1767-72.
12. Rubin EH, Hait WN. Anthracyclines and DNA Intercalators / Epipodophyllotoxins / Camptothecins / DNA Topoisomerases In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast Jr. RC, Gansler TS, editors. *Cancer medicine* 6th ed. East Patchogue (NY): BC Decker Inc., 2003;1218-1244.
13. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
14. Cutts SM, Nudelman A, Rephaeli A, Philips DR. The power and potential of doxorubicin-DNA Adducts. *IUBMB Life* 2005;57:73-81

15. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT, et al. Recent Advances in the Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood. *Curr Med Chem* 2001;8:1649-60
16. Wallace KB. Doxorubicin-Induced Cardiac Mitochondriopathy. *Pharmacol Toxicol* 2003;93:105-15.
17. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;290-366.
18. Zucchi R, Danesi R. Cardiac Toxicity of Antineoplastic Anthracyclines. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003;3:151-71.
19. Lewitt G. Therapy Based Long Term Follow up, Practice Statement:14 Cardiac. United Kingdom Children's Cancer Study Group, editor. 2005: <http://www.ukccsg.org/public/followup/PracticeStatement/14.pdf>
20. Lu P. Monitoring Cardiac Function in Patients Receiving Doxorubicin. *Semin Nucl Med* 2005;35:197-201.
21. Mordente A, Meucci E, Martorana GE, Biardina B, Minotti G. Human Heart Cytosolic Reductases and Anthracycline Cardiotoxicity *IUBMB* 2001;52:83-88.
22. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardio-toxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990;4:3076-3086
23. Jeyaseelan R, Poizat C, Wu HY, Kedes L. 1997 Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske

iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1997;272:5828-32.

24. Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen UP, Haberstroh J, Walker UA. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:2423-9.
25. Arola OJ, Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Parvinen M, Voipio-Pulkki LM, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res* 2000;60:1789-92.
26. Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. *Cancer Res* 2002;62:4592-8.
27. Oppermann, UC, Maser E. Molecular and structural aspects of xenobiotic carbonyl metabolizing enzymes. Role of reductases and dehydrogenases in xenobiotic phase I reactions. *Toxicology* 2000;144:71-81.
28. Sacco G, Giampietro R, Salvatorelli E, Menna P, Bertani N, Graiani G, et al. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity. *Br J Pharmacol* 2003;139:641-51.

29. Forrest GL, Gonzalez B, Tseng W, Li X, Mann J. Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice. *Cancer Res* 2000;15:5158–5164.
30. Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA, et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep* 2001;8:611-614.
31. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball DV, Asselin BL, Barr RD, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2001;20:1677-1682.
32. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycine-induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *Int J Cardiology* 2007;117:6-15.
33. Kovacs GT, Erklay H, Toth K, Horvath E, Szabolcs J, Csoka M, et al. Subacute cardiotoxicity caused by anthracycline therapy in children: can dexrazoxane prevent this effect? *Eur J Pediatr* 2007;166:1187-8.
34. Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem* 2000;207:77-85.

35. van Acker FA, Hulshof JW, Haenen GR, Menge WM, van der Vijg WJ, Bast A, et al. New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med* 2001;31:31-37.
36. Mordente A, Minotti G, Martorana GE, Silvestrini A, Giardina B, Meucci E, et al. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol* 2003;66:989-998.
37. Minotti G, Licata S, Saponiero A, Menna P, Calafiore AM, Di Giammarco G, et al. Anthracycline metabolism and toxicity in human myocardium: comparisons between doxorubicin, epirubicin, and a novel disaccharide analogue with a reduced level of formation and [4Fe-4S] reactivity of its secondary alcohol metabolite. *Chem Res Toxicol* 2000;13:1336-1341.
38. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
39. The SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction. *Circulation* 1993;88:481-91.
40. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820–828.

41. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4517-22
42. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629-36.
43. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Cardiac changes associated with growth hormone therapy among children treated with anthracyclines. *Pediatrics* 2005;115:1613-22.
44. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:53-68.
45. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641-8.
46. Vanderheyden M, Barunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:365-8.
47. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.

48. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003;57:191-197.
49. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:4-9.
50. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Neurohumoral activation and the congenital heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-9.
51. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Okada Y, Yamada O, Ono Y, et al. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108:2368-76.
52. Pınarlı FG, Oğuz A, Tunaoğlu FS, Karadeniz C, Gökçora N, Elbeg S, et al. Late Cardiac Evaluation of Children With Solid Tumors After Anthracycline Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:370-7.
53. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
54. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJ, Argaman Z, et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005;115:1347–50.

55. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004;25:341–6.
56. Siebert U, Januzzi Jr JL, Beinfeld MT, Cameron R, Gazelle GS. Cost effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006;98:800-5.
57. Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:812-6.
58. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362-3.
59. 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. *Int J Cardiol* 2006;108:212-5.
60. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51:1405–10.

61. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
62. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006;27:861-6.
63. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:263-9.
64. Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Tahara M, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000;42:241–8.
65. Dahdah N, Siles A, Fournier A, Cousineau J, Delvin E, Saint-Cyr C, et al. Natriuretic Peptide as an Adjunctive Diagnostic Test in the Acute Phase of Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30:810-7.
66. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-878.
67. Soldin SJ, Soldin OP, Boyajian AJ, Taskier MS. Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clin Chim Acta* 2006;366:304-8.

68. Suzuki J, Yanagisaura A, Shigeyema T, Tsubota J, Yasumura T, Shimoyama K, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology* 1999;50:37-45.
69. Yıldırım A. Antrasiklin türevi ilaçlarla tedavi edilen kanserli çocuklarda dobutamin stres ekokardiyografi ile kardiyak toksisitenin erken tanısı. Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara:Gazi Üniversitesi,2007.
70. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995;73:340–350.
71. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: A prospective study. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:252-63.
72. Nousianinen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251:228-34.
73. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2001;87:1120–2.
74. Apostolopoulou SC, Laskari CV, Tsoutsinos A, Rammos S. Doppler tissue imaging evaluation of right ventricular function at rest and during dobutamine infusion in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:25-31.

75. Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evalation of cardiac reserved function by high dose dobutamine stress echocardiography in asymptomatic anthracycline treated survivors of chilhood cancer. *Pediatr Int* 2006;48:313-20.
76. Kimball TR. Pediatric stress echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2002;23:347-57.
77. Gaudin PB, Hruban RH, Beschorner WE, Kasper EK, Olson JL, Baughman KL, et al. Myocarditis associated with doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Clin Pathol* 1993;100:158-163.
78. Jones RL, Miles DW. Use of endomyocardial biopsy to assess anthracycline-induced cardiotoxicity. *Lancet Oncol* 2005;6:67.
79. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119:256–270.
80. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. Cardiovascular Health Study. The six minute walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003 Feb;123:387-98.
81. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SGL. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child* 2008;93:464-8.
82. Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-9.

83. Albers S, Mir TS, Haddad M, Läer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:80-5.
84. Cantinotti M, Clerico A, Murzi M, Vittorini S, Emdin M. Clinical relevance of measurement of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pediatric cardiology. *Clin Chim Acta* 2008;390:12-22.
85. Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J* 2005;25:1057-60.
86. Poh H, Eastwood PR, Cecins NM, Ho KT, Jenkins SC. Six-minute walk distance in healthy Singaporean adults can not be predicted using reference equations derived from Caucasian populations. *Respirology* 2006;11:211-6.
87. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S, et al. Comparison of Hallway and Treadmill Six-minute Walk Tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1540-3.
88. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:618-22.

89. Frankenstein L, Remppis A, Graham J, Schellberg D, Sigg C, Nelles M, et al. Gender and age related predictive value of walk test in heart failure: Do anthropometrics matter in clinical practice? *Int J Cardiol* 2008;127:331-6.
90. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J* 2007;34:166-9

ÖZET

Çocukluk Çağı Kanser Tedavisinde Kullanılan Antrasiklin Türevi İlaçların Kardiyotoksik Yan Etkilerinin N-Terminal Pro-BNP Ve 6 Dakika Yürüme Testi İle Erken Tanısı

Her geçen yıl kanserli hasta sayısının hızla artmasına karşın bu hastaların kardiyak izlemlerinde kullanılacak fiyat-yarar değeri en yüksek test bilinmemektedir. Çalışmamızda antrasiklin türevi kemoterapi almış olan çocukların izlemlerinde klinik kardiyotoksisite ortaya çıkmadan pro-BNP ve 6DYT kullanılarak erken kardiyotoksisiteyi saptamanın yeri araştırılmıştır. Yakınması olmayan, son kemoterapi dozundan bu yana en az 9 en fazla 16 yıl süre geçen 16 hasta ve 16 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmamızda olgulardan önce pro-BNP için serum örnekleri alınmış, bir sonraki gün Amerikan Toraks Derneği standartlarına uygun olarak 6DYT uygulanmıştır. Sonuçlar, pro-BNP' nin antrasiklin tedavisi alanlarda sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğunu (p:0,051) ve alınan kümülatif antrasiklin dozu arttıkça yüksek korelasyonla (p:0,02) pro-BNP düzeylerinin de arttığını göstermektedir; bu fark özellikle kemoterapi dozu 250 mg/m^2 nin üzerine çıktığında istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır (p:0,016). Alınan kümülatif antrasiklin dozu arttıkça hastaların yürüdüğü 6DYT azalmakla birlikte (negatif korelasyon, p:0,092) kümülatif kemoterapi dozu 250 mg/m^2 den daha yüksek olanlar ve kemoterapi almayanlar arasında 6DYT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p:0,076). Kardiyotoksik ilaç alan hastaların uzun dönem izlemlerinde hastalara ulaşmada yaşanan sıkıntılar ve 6DYT' nin ülkemizde ve dünyada çocuk hastalarda yeni

uygulanmaya başlayan bir test olması nedeniyle kanser hastalarında kardiyotoksisitenin izleminde 6DYT ve pro-BNP' nin yerini belirlemek amacı ile yeni çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: antrasiklin kardiyotoksisitesi, 6 dakika yürüme testi, pro-BNP

SUMMARY

Early Detection of Cardiotoxic Side Effects of Anthracyclines with the Use of N-Terminal Pro-BNP and Six-Minute Walk Test in Childhood Cancer Patients.

Despite the fact that the number of pediatric cancer patients rapidly increasing each year, the most cost-effective cardiac follow-up test is still unknown. The significance of pro-BNP and six-minute walk test in the follow-up of pediatric cancer patients who accomplished chemotherapy and out of clinical cardiotoxicity, has been investigated in this study. Pro-BNP levels were measured in the serum samples of 16 patients who have no symptoms of heart failure and completed their chemotherapy between 9 and 16 years ago, and 16 healthy control subjects. The day after, six-minute walk test was performed according to American Thorax Society recommendations. According to results; patients treated with anthracyclines have higher serum pro-BNP levels than control subjects ($p:0,051$). As cumulative anthracycline dosage increases the levels of pro-BNP are elevated with a high correlation rate ($p:0,02$); and the difference between two groups is getting statistically significant when the cumulative dosage exceeds 250 mg/m^2 ($p:0,016$). As cumulative anthracycline dosage increases the distance in six-minute walk test decreases (negative correlation $p:0,092$) but there is no statistically significant difference between the patients who received chemotherapy with a cumulative dosage more than 250 mg/m^2 and the ones who had none ($p:0,076$). In all countries it is very difficult to reach pediatric cancer patients after completing their chemotherapy. Moreover, six-minute walk test is

newly becoming familiar in pediatricians in our country. Eventually, the value of pro-BNP and six-minute walk test in the follow-up of pediatric cancer patients should be studied and supported with following studies.

Key Words: anthracycline cardiotoxicity, six-minute walk test, pro-BNP

TESTE GELMEDEN ÖNCE LÜTFEN BUNLARA DİKKAT
EDİNİZ:

- Rahat kıyafetler giyiniz
- Yürümeye uygun ayakkabılar giyiniz
- Eğer yürümeye yardımcı (baston v.b) bir cihaz kullanıyorsanız testi bununla yapabilirsiniz
- Almakta olduğunuz ilaçları kesmeyiniz, normal zamanında alıp geliniz
- Test öncesi ağır olmayan bir yemek yiyiniz
- Test öncesindeki 2 saatte yorucu bir spor yapmayınız

NEFES DARLIĞI SKALASI



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



YORGUNLUK SKALASI



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



TEST SIRASINDA YAPILACAK KONUŞMALAR

BAŞLARKEN:

Bu testin amacı 6 dakika boyunca yürüyebildiğiniz kadar yürümenizdir. Bu koridor boyunca bir uçtan diğerine yürüyüp geri gelerek turlar atacaksınız. 6 dakika yürümek için uzun bir süredir bu yüzden test sırasında yorulacaksınız. Test sırasında nefes darlığınızın olması ve yorulmanız muhtemeldir; böyle bir durum hissettiğinizde yavaşlamakta, durmakta ve dinlenmekte serbestsiniz. Duvara yaslanarak dinlenebilirsiniz fakat mümkün olduğunca yürümeye devam ediniz.

Konilerin etrafından dolanarak ileri ve geri koridorda turlar atacaksınız. Şimdi size nasıl yapılacağını göstereceğim. Konilerin etrafından dönerken yavaşlamayınız. Şimdi bir turu kendiniz atınız ve konilerin etrafından hızlı ve kararlı bir şekilde geçiniz.

Şimdi bunu yapmaya hazırsanız elimdeki sayaç ile yaptığınız her turu sayacağım. Unutmayın amacınız 6 dakika boyunca mümkün olduğunca uzun mesafe yürümenizdir, koşmayınız veya jogging yapmayınız.

Şimdi veya kendinizi ne zaman hazır hissediyorsanız başlayınız.

TEST SIRASINDA:

Dakikanın sonunda: İyi gidiyorsun, 5 dakikan kaldı.

Dakikanın sonunda: Aferin, devam et. 4 dakikan kaldı.

Dakikanın sonunda: İyi gidiyorsun, yolun yarısını bitirdin.

Dakikanın sonunda: Aferin, devam et. 2 dakikan kaldı.

Dakikanın sonunda: İyi gidiyorsun, sadece 1 dakikan kaldı.

Testin bitimine 15 saniye kaldığında hastaya “ Şimdi sana durmanı söyleyeceğim. Bunu söyleyince olduğun yerde dur ve ben yanına gelinceye kadar bekle” deyiniz.

Eğer hasta test sırasında yürümeyi bırakırsa veya dinlenmeye ihtiyacı olursa: “Duvara yaslanarak dinlenebilir ve kendini hazır hissettiğinde devam edebilirsin” denilecektir. Bu sırada zamanı durdurmayın.

Hasta yürümeyi bırakır ve testi sonlandırmak isterse hastaya oturması için sandalye verin ve notlarınıza durma zamanını ve neden testin yarım bırakıldığını not edin. Test bitiminde hastayı tebrik edin ve bir bardak su ikram edin.

Ek 3. Test sırasında yapılacak konuşmalar

Adı Soyadı					
Cinsiyet:					
Doğum Tarihi:					
Kilo:					
Boy:					
Test Öncesi					
Test Sonrası					

Şu durumlarda test durdurulacaktır:

1. Göğüs ağrısı
2. Tolere edilemeyen nefes darlığı
3. Ayak krampi
4. Sendeleyerek yürüme
5. Aşırı terleme
6. Genel durum bozulması, soluk görünüm

Test Yarımlı Bırakıldı İse Nedeni

Ek 4. Bilgilerin Yazılacağı Kâğıt

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Mehmet Kenan

Soyadı: Kanburoğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Çanakkale, 10.10.1980

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Çocuk Hastalıkları (2004-2010)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng) (1998-2004)
- Mersin 19 Mayıs Süper Lisesi (1995-1998)
- Mersin Tevfik Sırrı Gür Lisesi (Ortaokul) (1993-1995)
- Mersin Çankaya İlkokulu (1988-1993)
- Bandırma 17 Eylül İlkokulu (1987-1988)

Yabancı Dili: İngilizce (KPDS: 83)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri:

- Derinöz O, Ünlüsoy A, Kanburoğlu MK. Etkili Sıvı Tedavisine Yanıt Veren Lityum Zehirlenmesi: Olgu Sunumu. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, Cilt 3, Sayı 4 (2009).

- Tuğcu AU, Ekerbiçer S, Oğanlar Y, Kanburoğlu MK, Derinöz O. Toksik Dozda Demir Alımına Yaklaşım: İki Olgu, Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2009.
- Berberoğlu B, Kalburoğlu MK, Ünlüsoy A, Kolsal EK, Demir E. Parvovirus B-19 enfeksiyonuna bağlı bir Eldiven-Çorap sendromu olgusu. Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2008.
- Kalburoğlu MK, Berberoğlu B, Derinöz O, Ünlüsoy A, Demir E. Özefagus Rüptürüne Bağlı Bir Pnömomediasten Olgusu. Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2008.
- Yılmaz E, Kanburoğlu MK. OKS Fen Bilgisi-Biyoloji Konu Anlatımlı. İstanbul:Element Yayınları; 2007.
- Kanburoğlu MK, Aksu T, Ünlüsoy A, Derinöz O, Demirci S. Akut distoni ile gelen hastada haloperidol zehirlenmesi: Olgu sunumu. 50. Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2006.
- Balcı O, Kanburoğlu MK, Çamurdan A. İatrojenik fenitoin entoksikasyonu olgu sunumu. Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2006.
- Emiralioğlu N, Kanburoğlu MK, Derinöz O. Bilinci Kapalı Hastada Klonidin Zehirlenmesi. Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2006.

