

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKSORUBİSİNE BAĞLI GELİŞEBİLECEK
KARDİYOTOKSİSİTENİN ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE
EKOKARDİYOĞRAFİK ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Muhsin SARIHAN

TRABZON – 2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKSORUBİSİNE BAĞLI GELİŞEBİLECEK
KARDİYOTOKSİSİTENİN ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE
EKOKARDİYOĞRAFİK ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Muhsin SARIHAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Merih KUTLU

TRABZON – 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren, sevgi ve sabır gösteren, bilgi, deneyim, manevi desteklerini benden esirgemeyen, iyi bir hekim olmam için üzerimde emekleri çok olan başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Merih KUTLU'ya; yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitim sürecinin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE'ye, Prof. Dr. Cihan ÖREM'e, Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye, Doç. Dr. Mürsel ŞAHİN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Nurcemal ŞENTÜRK'e, kısa süre birlikte çalışmamıza rağmen ilgi alanımı belirleme ve asistanlık sürecime yön veren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Oğuzhan Ekrem Turan'a tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Geçirdiğimiz eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığımız, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Lütfullah CANDAN, Uzm. Dr. Ali Nail KAYA'ya zor zamanlara birlikte göğüs gerdiğimiz, asistanlık sürecimi keyifli hale getirdikleri için ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim Uzm. Dr. Ayşim DEMİRMAN ADAK ve Uzm. Dr. Oğulcan ADAK ailesine, aramıza katıldıkları andan itibaren kendilerini çok sevdiren Dr. Reha TÜRK ve Dr. İsmail Hakkı YEŞİLYURT başta olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Birlikte özveriyle, sabırla ve keyifle çalıştığımız bir aile gibi olduğumuz tüm kardiyoloji ekibine teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmem için büyük emekler veren desteklerini hep arkamda hissettiğim canım annem Kezban SARIHAN'a, babam Mustafa SARIHAN'a, ablam Merve KÖSE'ye ve kız kardeşim Sümeyye KABİL'e, yeğenlerime, enişterime sonradan hayatıma girip ikinci ailem olan kayınvalidem Kezban Yıldız'a ve kız kardeşim Büşra YILDIZ'a ve hayatıma girdiği andan itibaren koşulsuz her zaman yanımda olan, asistanlık sürecim boyunca en çok fedakarlığı yapan biricik eşim Ecz. Kübra Nur SARIHAN'a sonsuz teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

Dr. Muhsin SARIHAN

Trabzon, 2025

ÖZET

Doksorubisine Bağlı Gelişebilecek Kardiyotoksistenin Elektrokardiyografik ve Ekokardiyografik Öngördürücülerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Lenfoma tanısıyla doksorubisin içeren kemoterapi (KT) alan hastaların elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında repolarizasyon parametrelerini değerlendirerek, KT devam ederken gelişebilecek subklinik kardiyak toksisiteyi erken dönemde tespit etmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 2022-2024 yıllarında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, lenfoma tanısıyla doksorubisin içeren KT alan, poliklinikte EKG ve EKO kayıtları bulunan hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak dahil edildi. KT öncesi ve her 2 kür KT sonrası EKG kayıtlarında repolarizasyon parametreleri olan QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QTd (QTcd), Tp-e aralığı, Tp-e/QT, Tp-e/düzeltilmiş QT (QTc), JT aralığı ve düzeltilmiş JT (JTc) aralığı hesaplandı. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası kardiyak biyobelirteçler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve global longitudinal strain (GLS) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın yaş ortalaması 54 ± 16.05 olup, %50'si erkek, %50'si kadındı. Tedavi öncesi, 2., 4. ve 6. kür KT sonrası alınan EKG kayıtlarında repolarizasyon parametrelerinde uzama tespit edildi ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası SVEF'de anlamlı bir değişiklik izlenmemesine ($p=0.286$) rağmen, GLS'de azalma tespit edildi ($p<0.001$). Kardiyak biyobelirteçlerde de kardiyotoksisiteyi destekleyen artış izlendi ($p<0.001$). KT kürleri arasında EKG repolarizasyon parametrelerindeki değişim incelendiğinde ise; 2. kür KT sonrası JTc, 4. kür KT sonrası QTd ve QTcd ve 6. kür KT sonrası Tp-e/QT ve Tpe/QTc parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: Doksorubisin içeren KT sırasında EKG'de repolarizasyon parametrelerinde değişiklik oluşabilmektedir. Çalışmamız doksorubisine bağlı kardiyotoksistenin subklinik aşamada tespit edilebilmesi için EKG ile hesaplanan repolarizasyon parametrelerinin kullanılabileceğini gösterdi. Bu nedenle, çalışmamızda doksorubisine bağlı kardiyak hasarın tespitinde EKG ile

değerlendirilen repolarizasyon parametrelerinin sadece KT öncesi değil, takibin tüm basamaklarında kullanılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, doksorubisin, kardiyotoksisite, EKG repolarizasyon parametreleri



SUMMARY

Retrospective Evaluation of Electrocardiographic and Echocardiographic Predictors of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity

Aim: By evaluating repolarization parameters in electrocardiography (ECG) recordings of patients receiving doxorubicin-containing chemotherapy (CT) with diagnosis of lymphoma, we aimed to detect subclinical cardiac toxicity that may develop during CT in the early period.

Methods: Patients who applied to the outpatient clinic of Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology between 2022 and 2024, received doxorubicin-containing CT with a diagnosis of lymphoma, and had ECG and ECHO records in the outpatient clinic were included in the study by retrospective screening from the hospital automation system. Repolarization parameters such as QT dispersion (QTd), corrected QTd (QTcd), Tp-e interval, Tp-e/QT, Tp-e/corrected QT (QTc), JT interval and corrected JT (JTc) interval were calculated in ECG recordings before and after 2 cycles of CT. Cardiac biomarkers, left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) were also evaluated before and after treatment.

Results: The mean age of the 36 patients included in the study was 54 ± 16.05 years, 50% were male and 50% were female. Prolongation of repolarization parameters was detected in ECG recordings obtained before, after 2nd, 4th and 6th cycles of CT ($p < 0.001$). Although no significant change was observed in LVEF before and after treatment ($p = 0.286$), a decrease in GLS was detected ($p < 0.001$). Cardiac biomarkers were also increased supporting cardiotoxicity ($p < 0.001$). When the change in ECG repolarization parameters between CT cycles was examined, statistically significant changes were detected in JTc after 2nd cycle CT, QTd and QTcd after 4th cycle CT, and Tp-e/QT and Tpe/QTc after 6th cycle CT ($p < 0.001$).

Conclusion: Changes in ECG repolarization parameters may occur during doxorubicin-containing CT. Our study showed that repolarization parameters calculated by ECG can be used to detect doxorubicin-induced cardiotoxicity in the subclinical stage. Therefore, in our study, it was concluded that the use of repolarisation parameters evaluated by ECG in the detection of doxorubicin-induced cardiac damage not only before CT but also at all stages of follow-up may be useful.

Keywords: Lymphoma, doxorubicin, cardiotoxicity, ECG repolarization parameters

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Lenfomalar	5
2.1.1. Hodgkin Lenfoma.....	5
2.1.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.1.2. Etiyoloji.....	6
2.1.1.3. Histolojik Sınıflama	7
2.1.1.4. Klinik.....	7
2.1.1.5. Tanı ve Evreleme.....	8
2.1.1.6. Tedavi	9
2.1.2. Non-Hodgkin Lenfoma.....	10
2.1.2.1. Epidemiyoloji	10
2.1.2.2. Etiyoloji.....	11
2.1.2.3. Histolojik Sınıflama	11
2.1.2.4. Klinik.....	12
2.1.2.5. Tanı ve Evreleme.....	12
2.1.2.6. Tedavi	13
2.2. Antrasiklinler	13
2.2.1. Antrasiklinlerin Genel Özellikleri.....	13
2.2.2. Doksorubisin Metabolizması	14
2.2.3. Doksorubisin Yan Etkileri.....	15
2.2.4. Doksorubisin Kaynaklı Kardiyotoksisitenin Mekanizması	15
2.3. Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyotoksisite	16

2.3.2. Kardiyotoksisite Risk Faktörleri.....	17
2.3.3. Antrasiklin Tedavisi Alan Hastalarda Kardiyovasküler Yönetim	18
2.3.4. Kardiyotoksisitenin Tespitinde Kullanılan Yöntemler	20
2.4. Elektrokardiyografi	20
2.4.1. Ventrikül Repolarizasyon Parametreleri	21
2.4.1.1. QT Aralığı ve Düzeltilmiş QT Aralığı.....	21
2.4.1.2. QT Dispersiyonu (QTd) ve Düzeltilmiş QT Dispersiyonu (QTcd)	23
2.4.1.3. JT Aralığı ve Düzeltilmiş JT Aralığı (JTc)	23
2.4.1.4. Tp-e Aralığı	24
2.5. Ekokardiyografi.....	25
2.6. Kardiyak Biyobelirteçler	26
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1. Hasta Grubu.....	28
3.2. Elektrokardiyografi Kayıtlarının Değerlendirilmesi	29
3.3. Ekokardiyografi Kayıtlarının Değerlendirilmesi	30
3.4. Kardiyak Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	43
6. KISITLILIKLAR	48
7. SONUÇ	49
8. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR DİZİNİ

A2B	: Apikal iki boşluk
A2BLS	: Apikal iki boşluk longitudinal strain
A3B	: Apikal üç boşluk
A3BLS	: Apikal üç boşluk longitudinal strain
A4B	: Apikal dört boşluk
A4BLS	: Apikal dört boşluk longitudinal strain
ACE-İ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AD	: Anabilim dalı
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokleri
BB	: Beta bloker
BKİ	: Beden kitle indeksi
BNP	: B-tipi natriüretik peptit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirus
cTnT	: Kardiyak troponin T
DBBHL	: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	: Gromerüler filtrasyon oranı
GLS	: Global longitudinal strain
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HL	: Hodgkin lenfoma
HT	: Hipertansiyon
JTc	: Düzeltilmiş JT aralığı
KAH	: Koroner arter hastalığı

KH	: Kalp hızı
KHL	: Klasik Hodgkin lenfoma
KMR	: Kardiyak manyetik rezonans
KT	: Kemoterapi
KTÜ	: Karadeniz teknik üniversitesi
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
KY	: Kalp yetmezliği
MPS	: Miyokard perfüzyon sintigrafisi
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NK	: Naturel Killer
NLBHL	: Nodüler lenfosit baskın hodgkin lenfoma
PET	: Pozitif emisyon tomografisi
PLAX	: Parasternal uzun aks
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
QTcB	: Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı
QTcd	: Düzeltilmiş QT dispersiyonu
QTcF	: Fridericia formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı
QTd	: QT dispersiyonu
RS	: Reed-Sternberg
SV	: Sol ventrikül
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVDSH	: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
SVSSH	: Sol ventrikül sistol sonu hacmi
VYA	: Vücut yüzey alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Reed-Sternberg Hücresi.....	8
Şekil 2. Tanjant yöntemi ile QT mesafesi ölçümü	22
Şekil 3. JT aralığı	24
Şekil 4. Tp-e aralığı.....	25
Şekil 5. QT ve Tp-e aralıklarının ölçümü	29
Şekil 6. Apikal görüntülerde strain değerlendirilmesi	31
Şekil 7. Boğa gözü modeli ve otomatik hesaplanan değerler	31



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Kanseri tedavisi ilişkili kardiyak işlev bozukluğu	17
Tablo 2. Antrasilin kemoterapisi öncesi kardiyovasküler toksisite risk değerlendirilmesi	19
Tablo 3. Hastaların bazal karakteristik özellikleri.....	34
Tablo 4. EKG verilerinin verilen tedaviye göre zamansal değişimlerinin incelenmesi.....	37
Tablo 5. EKO bulgularının karşılaştırılması	38
Tablo 6. Kardiyak biyobelirteçlerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 7. T3-T0 farklarının Doz/VYA gruplarına göre karşılaştırılması	40
Tablo 8. Doz/VYA ile EKG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	41
Tablo 9. EKG’de T3-T0 farklarının GLS yüzde değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lenfomalar en yaygın hematolojik maligniteler olup, lenf nodlarından ya da diğer bölgelerdeki lenf dokularından (ekstranodal lenfoma) kaynaklanır. Tanı anında bir organa lokalize olabileceği gibi yaygın olarak da bulunabilir (1, 2). Lenfomalar immün sisteminin solid tümörleri olup, insan vücudunda tüm organları etkileyerek çok farklı semptomlara neden olabilir (3,4). Lenfomalar, Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki gruba ayrılır. Tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu HL ve %90'ını NHL oluşturur. Daha sonra HL, klasik ve klasik olmayan tiplere, NHL ise B hücre, T hücre ve Naturel killer (NK) hücre tiplerine ayrılır (5).

Hodgkin lenfoma, özellikle Batı dünyasında en sık görülen lenfomalardan biri olup, küresel yaşa göre insidansı 100.000 kişide 0.98'dir (6). Bu lenfoid malignite periferik lenf düğümleri başta olmak üzere kemik iliği, karaciğer, akciğer gibi birçok organı da tutabilir. HL alt grupları klasik tip ve nodüler lenfosit baskın tip HL şeklindedir (7). HL en sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir (8). Etiyolojide Epstein-Barr Virüsü (EBV), immünsupresyon (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV), transplantasyon sonrası, kazanılmış ve konjenital immün yetmezlik), genetik, yaşam tarzı ve çevresel faktörler rol oynar (9).

Non-Hodgkin lenfoma, B hücre öncülleri, olgun B hücreleri, T hücre öncülleri ve olgun T hücrelerinden kaynaklanan lenfoid dokuların bir neoplazmidir. NHL, enfeksiyon, çevresel faktörler, immün yetmezlik durumları ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir. En yaygın olgun B hücreli neoplazmalar foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma ve primer merkezi sinir sistem lenfomasıdır (10). NHL genellikle 60 yaş ve üzeri kişileri etkiler (11). NHL insidansı erkeklerde, kadınlardan daha yüksektir (12).

2020 yılında dünya çapında HL nedeniyle toplam 23.376 ölüm kaydedilmiş, yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı 100.000 kişide 0.26 olarak bulunmuştur (13). Son yıllarda erken teşhis ve tedavi uygulamalarındaki gelişmeler kanserden sağkalım oranlarını artırmıştır. Tedavi çeşitliliğinin artması ve farklı kemoterapi (KT)

ilaçlarının kullanımı tedavinin neden olduğu yan etkilere bağlı morbidite ve mortalitede artışa neden olmuştur. Bu yan etkilerden en önemlilerinden biri de kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır. Kanserden sağ kurtulanların %1-5'i kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak fonksiyonlarda bozukluk gelişir ve bu hastaların %20'sinde asemptomatik sol ventrikül (SV) fonksiyon bozukluğu görülür. Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu, SV ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)'de %10'dan fazla düşüş ya da global longitudinal strain (GLS)'in %15'ten fazla azalması olarak tanımlanır. Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen KT ilaçlarından biri de doksorubisindir (14).

Adriamisin olarak da bilinen doksorubisin, antrasiklin grubu bir KT ilacıdır. Doksorubisin çeşitli hematopoetik malignitelerin ve solid tümörlerin tedavisinde oldukça etkili olsa da, geri dönüşümsüz kardiyotoksisite, tedaviyle ilişkili maligniteler ve gonadotoksisite gibi ciddi yan etkilere yol açabilir (15). Doksorubisinin en korkulan yan etkilerinden birisi kardiyotoksitedir. Doksorubisine bağlı kardiyomiyopati, ventrikül fonksiyon bozukluğu, perikardit, miyokardit veya aritmi gelişebilir. Dolayısıyla kardiyak yan etkileri önlemek için doksorubisine bağlı gelişebilecek kardiyak toksisitenin erkenden tespit edilmesi kardiyoloji ve onkoloji hekimleri için oldukça önemlidir.

Doksorubisine bağlı gelişen kardiyak toksisite doz bağımlı ve kümülatiftir. Antrasiklin KT'si alan hastalarda toplam planlanan kümülatif antrasiklin dozu önemlidir. $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ doksorubisin toksisite açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (16). Kardiyotoksisite sadece doza bağımlı olmayıp, hastanın risk faktörlerine göre de değişiklik göstermektedir. Hastaların çoğunda normal doz doksorubisin ile uzun süre komplikasyon gelişmezken, bazı hastalarda tedavinin ilk dozundan itibaren kardiyotoksisite gelişebilmektedir. Bu nedenle kardiyotoksisite için risk grubundaki hastaların semptomatik olmadan önce belirlenmesi önemlidir. Fakat günümüzde kardiyotoksisiteyi erkenden saptayabilecek bir yöntem yada biyobelirteç mevcut değildir. KT protokollerinde doksorubisinin önemi ve toksisitenin kişiye göre değişiklik göstermesi kardiyotoksisite düzeyinin belirlenmesi için uygun bir yöntem veya biyobelirteç arayışına yol açmıştır.

Kemoterapi alan hastalarda kardiyotoksisitenin belirlenmesi amacıyla birçok tetkik ve görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin başında ulaşılması en

kolay ve birçok hastalığın erken teşhisinde hekimlere yardımcı olan elektrokardiyografi (EKG) gelmektedir. EKG ile ST-T değişiklikleri, QRS süresi ve morfolojisinde gelişen değişiklikler, QT aralığındaki uzama, atriyal veya ventriküler aritmiler, ileti anomalilikleri tespit edilebilir. EKG'deki dinamik değişiklikler KT sırasında ve sonrasında takip edilebilir.

Elektrokardiyografi dışında biyokimyasal parametreler de kardiyotoksistide yol gösterici olabilir. Miyokart dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunan bir protein olan kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak duvar stresine bağlı ventriküllerden salgılanan B-tipi natriüretik peptit (BNP) kardiyotoksistide yol gösterici olabilir (17).

Kardiyotoksistenin araştırılmasında ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans (KMR) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. EKO tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında kardiyak fonksiyon bozukluğunun belirlenmesi için kullanılan kolay ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemidir. EKO ile SVEF, SV sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSSÇ, SVDSÇ), SV sistol sonu ve diyastol sonu hacimleri (SVSSH, SVDSH), sağ ventrikül fonksiyonları ve GLS değerlendirilebilmektedir. Asemptomatik kardiyotoksistenin erken tanısı kardiyoprotektif tedavinin erken başlanmasını sağlar ve sağkalımı etkileyebilen SVEF'nin bozulması durumunda onkolojik tedavinin kesilmesi veya değişiklik yapılması riskini de azaltır (16).

Kemoterapiye bağlı kardiyotoksistenin tespit edilmesinde birçok biyokimyasal parametre kullanılmasına rağmen, erken dönemde subklinik kardiyak hasarı saptama yöntemleri yetersizdir. SVEF ve GLS'de düşüş meydana geldikten sonra kardiyotoksistenin tespit edilmesi kardiyoprotektif tedavinin başlanmasının gecikmesine ve kardiyotoksik ilacın daha geç kesilmesine sebep olabilir.

Çalışmaya lenfoma tanısı nedeniyle doksorubisin KT'si almış tedavi öncesi ve sonrası takiplerinde EKG, EKO tetkikleri ve biyokimyasal parametreleri kaydedilmiş hastalar alındı. Bu hasta grubunda tedavi öncesi, tedavi sırasında özellikle de her iki kür KT sonrası ve tedavi tamamlandığında EKG kayıtlarında miyokardiyal repolarizasyon parametreleri olan QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QTd (QTcd), Tp-e aralığı, Tp-e/QT, Tp-e/düzeltilmiş QT (QTc), JT aralığı ve düzeltilmiş JT aralığı (JTc) değerlendirildi. Güncel kılavuzlar kardiyotoksistenin

belirlenmesinde strain EKO'yu önermektedir. Çalışmamızda kardiyak hasar meydana gelmeden KT devam ederken gelişebilecek subklinik kardiyak toksisiteyi EKG'de bakılan repolarizasyon parametreleri ile tespit etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfomalar

Klasik Hodgkin lenfoma ilk kez 1832 yılında İngiliz patolog Thomas Hodgkin tarafından genç erişkinlerde büyümüş servikal lenf bezleri, kilo kaybı ve ateşle ortaya çıkan ve birkaç ay içinde ölüme yol açan lenf bezlerinin primer hastalığı olarak tanımlanmış, 1865 yılında İngiliz Doktor Sir Samuel Wilks tarafından hastalığa Thomas Hodgkin'in adı verilmiştir (18, 19).

Lenfoid hücreler, lenfoid ve miyeloid hematopoetik kök hücrelerin farklılaşması ile B, T ve NK hücrelerine dönüşmektedir. Lenfomalar ise lenfoid sistemini oluşturan B, T ve NK hücrelerinin malign hastalığıdır. Lenfomalar en sık B hücreli lenfoid sistem elemanlarından köken almaktadır (20). Lenfomalar, lenfatik sistemi ilgilendiren benzer tanısal özelliklere sahip, klinik ve biyolojik olarak farklılık gösteren hematolojik bir malignitedir. %10'u HL, %90'ı NHL olacak şekilde iki ana tipi vardır (21).

2.1.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma, B lenfositlerden köken alan bir malignitedir. Lenf bezlerinin mikroskopik incelemesinde çok çekirdekli dev Reed-Sternberg (RS) hücrelerinin varlığı klasik HL'nin patolojik ayırt edici özelliğidir (22). Bu lenfoid malignite periferik lenf düğümleri başta olmak üzere kemik iliği, karaciğer, akciğer gibi birçok organı da tutabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında HL histolojik farklılıklara ve tümör hücrelerinin fenotipine göre önce klasik HL (KHL) (%95) ve nodüler lenfosit baskın HL (NLBHL) (%5) olmak üzere iki gruba ayrılır. Daha sonra KHL ise kendi içerisinde nodüler sklerozan KHL, mikst selüler KHL, lenfositten zengin KHL ve lenfositten fakir KHL olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır (23).

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma klinik, histolojik ve epidemiyolojik özellikleri ile kür olma olasılığı yüksek olan bir hematolojik malignitedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre sıklığı değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde, HL tüm kanserlerin %0.4'ünü ve tüm kanserle ilişkili ölümlerin %0.1'ini oluşturmakla birlikte 5 yıllık sağkalım %88.9'dur (24). Sağlam ve ark. Hacettepe Üniversitesi patoloji laboratuvarında 2000-2017 yılları arasında tanı konulan 4239 lenfoma hastasını retrospektif olarak taramış ve HL hastalarının tüm lenfoma vakalarının %19.7'sini oluşturduğunu saptamıştır (25). HL insidans dağılımı iki pik gösterir. İlk pik genç erişkinlerde, ikinci pik ise 55 yaşından sonra görülür (8). Gelişmiş ülkelerde gözlenen bimodal yaş dağılımı gelişmekte olan ülkelerde net olmayıp, çocuklarda daha sık izlenir. Nodüler sklerozan alt tipi hariç HL erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (26).

2.1.1.2. Etiyoloji

Hodgkin lenfoma etiyolojisi tamamiyle aydınlatılamamış olup etiyolojiden sorumlu olabilecek birçok sebep gösterilmiştir. Genetik faktörler, sosyoekonomik durum, EBV, HIV gibi viral enfeksiyonlar, immünsupresyon, çevresel ve mesleki faktörler bu sebeplerin başında gelmektedir. EBV enfeksiyonu geçirmiş olan kişilerde HL gelişme riskinin 2.5-4 kat arttığı gösterilmiştir (27). EBV genomu, daha önce enfeksiyöz mononükleoz tanısı almış HL hastalarının yaklaşık %20-40'ında tümör içinde bulunmuştur (28). HL'nin EBV enfeksiyonundan ortalama 2.9 yıl sonra ortaya çıktığı ve enfeksiyöz mononükleoz geçirenlerin HL riskinin yaklaşık 3 kat arttığı gösterilmiştir (29). KHL hastalarının %50'sinde, mikst sellüler KHL alt tipi vakaların %70'inde, nodüler sklerozan KHL alt tipinde ise vakaların %15-30'unda EBV deoksiriboz nükleik asit (DNA)'sı tespit edilmiştir (30). EBV dışında HIV, Human Herpes virüs 6-7-8, sitomegalovirus (CMV), polyoma JC virüs, adenovirus tip 5-12, human T hücreli lenfotropik virüs HL etiyolojisinden sorumlu olduğu düşünülen diğer enfeksiyöz ajanlardır (26). HIV/AIDS gibi immunsupresif durumlar ve hematopoetik kök hücre veya organ nakli nedeniyle immunsupresif ilaç

kullananlarda HL sıklığında artış görülmüştür (31). HL'nın subtiplerine bakıldığında gelişmiş olan ülkelerde görülen en sık alt tip nodüler sklerozan KHL iken, gelişmekte olan ülkelere mikst sellüler KHL ve lenfositten fakir KHL'dir.

2.1.1.3. Histolojik Sınıflama

Hodgkin lenfoma morfolojik ve immünohistokimyasal boyamalar sonucu iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar HL'ın %95'ini oluşturan KHL ve %5'ini oluşturan nodüler lenfosit baskın HL'dır. Klasik HL ise nodüler skleroz HL, mikst sellüler HL, lenfositten fakir HL ve lenfositten zengin HL olarak 4 alt tipe ayrılmaktadır (23).

Klasik HL alt tipleri içerisinde %70 insidansla en sık görülen nodüler sklerozan KHL'dır (32). Sklerotik nodüllerin etrafında tipik RS hücreleri görülen histomorfolojik yapısıyla karakterizedir. İyi prognozlu KHL alt tipidir ve bu alt tipin EBV birlikteliği nadirdir (23). Nodüler sklerozan tip diğer KHL alt tiplerinden farklı olarak kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir.

2.1.1.4. Klinik

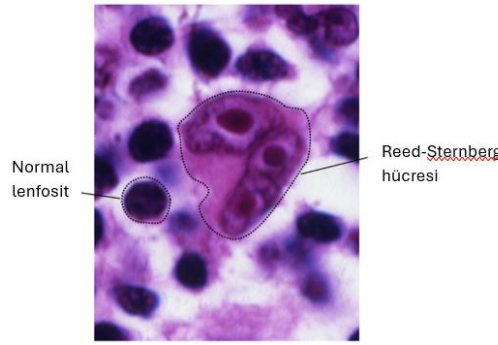
Hodgkin lenfoma hastalarında ilk belirti genelde periferik lenf nodlarında büyümedir. Ağrısız, palpable ve lastik kıvamında olması lenfadenopatinin tipik özellikleridir. En sık tutulum servikal lenf nodlarında olmakla beraber supraklavikuler ve mediastinal lenf nodlarında da sıklıkla tutulum görülmektedir. Aksiller ve ingüinal lenf nodları tutulumu ise daha seyrek. Tutulum genelde diyafram üstü lenf nodlarından başlar ve sonrasında lenfatik kanallar aracılığıyla diğer lenf nodlarına yayılır. Hastalığın bölgesel lenf nodlarını tutması daha sık görülmesine rağmen HL doğrudan invazyon veya hematogen yolla dalak, karaciğer, akciğerler ve kemik iliği gibi ektranodal bölgeleri de tutabilir (33). Ektranodal tutulum vakaların %10-15 civarında görülür. Prognozu kötü seyreden histolojik alt tiplerde ve ileri evre hastalarda kemik iliği tutulumu daha sık görülmektedir.

Hodgkin lenfoma tanısında lenfadenopatinin yanı sıra klasik B semptomları olarak tanımlanan ateş, gece terlemesi ve son altı ay içerisinde %10'dan fazla kilo kaybı

gibi şikayetlerin olması da önemlidir. Hastaların %40'ında B semptomları vardır. B semptomlarının ektranodal organ tutulumları ile birlikteliği sıktır (34).

2.1.1.5. Tanı ve Evreleme

Hodgkin lenfoma tanısı, lenf nodundan veya ektranodal organlardan alınan biyopsi ile konulur. Biyopsi materyalinde normal reaktif lenfositler, eozinofiller ve histiositlerin uygun hücresel ortamı içinde, foliküler merkez B hücresi kökenli malign büyük, hafif bazofilik sitoplazmalı, iki nükleuslu RS hücresinin tanımlanması gerekir (Şekil 1). HL hastalığında karakteristik olarak malign hücre grubu tümör dokusunun %1'ini oluşturduğundan tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisinden daha ziyade lenf nodunun total eksizyonu uygulanmaktadır (35).



Şekil 1. Reed-Sternberg Hücresi (36)

Radyolojik görüntüleme olarak boyun, toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) sıklıkla kullanılmaktadır. Kemik tutulumu olan lenfomaların tedavi sonrası değerlendirilmesinde Galyum-67 sintigrafisi tercih edilmektedir. Pozitif emisyon tomografisi (PET), BT ile tanısı doğrulanmamış şüpheli lenfadenopati varlığında hastalık teşhisinde, postoperatif veya radyoterapi sonrası rezidü kitlelerin takibinde ve HL evrelemesinde kullanılan bir yöntemdir.

Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda hastalık evresinin belirlenmesi, tedavi kararının verilmesi ve prognoz açısından hayati önem taşımaktadır. HL için görüntülemeye dayanan Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (37). Bu evreleme sistemi lenfadenopatinin konumuna, lenf nodu bölgelerinin sayısına,

tutuluma kitlesel olup olmamasına, lokal veya diffüz ektranodal tutulum ve B semptomları varlığına göre yapılmaktadır (38).

2.1.1.6. Tedavi

Klasik HL, standart KT veya kemoradyoterapi ile yüksek oranda tedavi edilebilir bir malignitedir (39). KHL tedavisinde genel bir kural olarak erken evrede kısa bir KT sonrasında radyoterapi uygulanırken, ileri evre hastalığı olanlarda radyoterapi uygulamaksızın daha uzun süre KT verilmektedir. Erken evre olumlu gidişli KHL’da tedavi yaklaşımı son zamanlarda değişime uğramış, radyoterapi önceleri geniş alana uygulanırken, artık kısa süreli KT sonrası tutulan lenf nodlarına uygulanmaya başlanmıştır (40).

Günümüzde ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ve BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon) içeren kombinasyonlar en sık kullanılan tedavi protokolleridir.

İyi prognozlu Evre I ve Evre II KHL hastalarında 3 farklı tedavi yaklaşımı mevcuttur.

1. Sık tercih edilen 2 siklus ABVD (bleomisin opsiyonel) tedavisinden sonra 2 siklus AVD ve sonrasında radyoterapi uygulanmasıdır.
2. Dört siklus CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) tedavisiyle birlikte radyoterapi uygulanmasıdır.
3. Radyoterapiyle beraber veya tek başına 3 siklus VEPMB (vinblastin, siklofosfamid, prokarbazin, prednizon, etoposid, mitoksantron, bleomisin) tedavisi uygulanmasıdır.

Kötü prognozlu Evre I ile Evre II ve Evre III ile Evre IV KHL hastalarında aşağıdaki tedavi yaklaşımları değerlendirilebilir.

1. İki siklus ABVD rejimi sonrası PET/BT çekilir, PET/BT pozitif gelirse tedavi planı kişiselleştirilir, PET/BT negatif gelirse 4 siklus AVD rejimiyle devam edilir.
2. Brentuximab vedotin ve dakarbazin içeren tedavi rejimi verilebilir.

3. Toplam 6 siklus olmak üzere CHOP, VEPEMB veya PVAG (prednizon, vinblastin, doksorubisin, gempitabin) içeren KT rejimleri tercih edilebilir.

2.1.2. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfoma dünya genelinde en sık görülen, B ve T hücre proliferasyonu sonucu oluşan bir hematolojik malignitedir. Histopatolojik olarak RS hücrelerinin olmamasının yanı sıra immünohistokimyasal olarak CD 15 ve CD 30 boyamasının olmaması ile HL'dan ayrılır (41).

Günümüzde en güncel kullanılan sınıflama DSÖ tarafından 2022 yılında yeniden tasarlanan sınıflama sistemidir. Bu yeni sınıflandırma sistemi, hastalığın daha doğru teşhis edilmesi, uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi ve prognozun daha iyi tahmin edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Yeni sınıflandırma sisteminde NHL'ler köken aldığı hücre tipi, hücrelerin farklılaşma aşaması, moleküler özellikler, tutulum şekli ve klinik seyrine göre alt gruplara ayrılmaktadır (42). Yaklaşık 60 farklı NHL alt tipi vardır. Lenfomalar klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen hastalıklardır (43).

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma dünya genelinde en sık görülen hematolojik malignitedir ve tüm kanser tanıları ölümünün yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (41). NHL'in görülme sıklığı ve alt tip dağılımı, coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkabilir. NHL tüm lenfomaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (5). Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde, NHL tüm kanserlerin %4'ünü ve tüm kanserle ilişkili ölümlerin %3.3'ünü oluşturmakla birlikte 5 yıllık sağkalım %74.3'tür (44). Sağlam ve ark. Hacettepe Üniversitesi patoloji laboratuvarında 2000-2017 yılları arasında tanı konulan 4239 lenfoma hastasını retrospektif olarak taramış ve NHL hastalarının tüm lenfoma vakalarının %80.3'ünü oluşturduğunu saptamıştır. Bu NHL hastalarının %56.9'nun diğer ülkelerdeki gibi erkeklerde daha sık olduğunu tespit etmiştir (25).

Non-Hodgkin lenfomaların da yaklaşık %80-85'i B hücre kökenli olup %15-20'si T ve NK hücre kökenlidir. En son DSÖ sınıflandırmasına göre Batı ülkelerinde en sık görülen NHL alt tipi yetişkin vakalarının yaklaşık %31'ini oluşturan diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Bunu %22 oranıyla foliküler lenfoma takip etmektedir (45). Genel olarak NHL görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Tanının konulduğu ortalama yaş 67 olup tanıların %57'si 65 yaş üzerindedir. Ölümünün %78.5'i 65 yaş üzerinde ve ortalama ölüm yaşı 76 olarak izlenmiştir (46).

2.1.2.2. Etiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma etiyojisi tam olarak bilinmese de infeksiyonlar, kimyasal ajanlar, genetik bozukluklar, immün yetmezlikler gibi çeşitli faktörlerin hastalığın meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Otoimmün ve kronik inflamatuvar süreçler bağışıklık sisteminin sürekli uyarılmasına sebep olarak lenfoma gelişim riskini artırmaktadır. Romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosuz, çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis ve kronik tiroidit dahil olmak üzere belirli otoimmün ve kronik inflamasyon durumlarda lenfoma görülme sıklığı artış göstermektedir (47).

Ebstein-Barr Virüs, HTLV-1, HIV, HCV, HHV-8, helikobakter pylori, borrelia burgdorferi, campylobacter jejuni gibi enfektif ajanların çeşitli NHL alt tipleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (48–50). Radyoterapi almış solid organ maligniteli hastalarda ve KT alan kanser hastalarında yaşamın ilerleyen dönemlerinde NHL riskinin arttığı tespit edilmiştir (51,52). Obezite ve tütün kullanımı da risk artışında etkili olan diğer faktörlerdir. Güneşe maruziyet ile güçlü bir immün modülatör olan D3 vitaminin sentezinde meydana gelen artışların bazı NHL alt tiplerinin riskini azalttığı gösterilmiştir (53).

2.1.2.3. Histolojik Sınıflama

Non-Hodgkin lenfomaların her biri farklı epidemiyolojilere, etiyojilere, immünojenotipik, genetik, klinik özelliklere ve tedaviye yanıtı sahip yaklaşık 60 farklı alt tipten oluşur (54). Günümüzde kullanılan en yeni sınıflama 2022 yılında

DSÖ tarafından güncellenen sınıflama sistemidir. Bu sınıflama sistemi hematolenfoid tümörlerin köken aldığı hücre tipine (T ve B lenfosit veya NK hücreleri), hücrelerin farklılaşma evrelerine, patofizyolojilerindeki farklı moleküler mekanizmalara, tutulum şeklinin nodal, ektranodal, lokal ya da diffüz olmasına ve klinik seyri yavaş veya agresif seyirli oluşuna göre pek çok alt gruba ayrılmıştır (42).

En yaygın olgun B hücreli neoplazmlar foliküler lenfoma, Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, Mantle hücreli lenfoma, marjinal bölge lenfoması ve primer merkezi sinir sistemi lenfomasıdır. En yaygın olgun T hücreli lenfomalar yetişkin T hücreli lenfoma ve mikozis fungoides'tir.

2.1.2.4. Klinik

Non-Hodgkin lenfomaların klinik bulguları farklılık gösterebilir. Bir kısmı yıllarca değişken lenfadenopatilerle takip edilirken bir kısmı kısa süre içerisinde ölümle sonuçlanabilir. Agresif lenfomalarda çoğunlukla kısa sürede büyüyen kitleler ve B semptomları görülür. Yavaş seyirli lenfomalarda ise genellikle yavaş büyüyen gelip geçen lenfadenopati, organomegali, sitopeniler vardır. Hastaların çoğunda sekonder ektranodal hastalık görülür. Bazı hastalar yaygın halsizlik, nedeni bilinmeyen ateş, kaşıntı, alerjenlere karşı aşırı reaksiyon, plevral veya peritoneal efüzyon gibi şikayetlerle başvurabilir (55). NHL hastalarında anemi, trombositopeni, lökopeni, lenfositoz, hiperkalsemi, hiperürisemi, laktat dehidrogenaz enzim yüksekliği, anormal serum protein elektroforezi, hastaların üçte ikisinde sert ve ağrısız periferik lenfadenopati görülebilir (56). NHL'de lokal veya sistemik paraneoplastik sendromlar izlenebilir. Bazı hastalar hayatı tehdit eden onkolojik aciller ve komplikasyonlar ile tanı alabilirler.

2.1.2.5. Tanı ve Evreleme

Tanı HL'de olduğu gibi lenf nodundan eksizyonel biyopsi veya tutulum görülen ektranodal organlardan alınan biyopsi ile konur. Kemik iliği tutulumu durumunda anemi, trombositopeni ve nötropeni görülebilir. Yüksek dereceli

lenfomalarda laktat dehidrogenaz enzimi özgün olmamakla beraber genellikle yükselir. Böbrek veya karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik tespit edilebilir.

Non-Hodgkin lenfoma evrelemesi de Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (37). BT veya PET evreleme için tercih edilen görüntüleme yöntemleridir. Kemik iliği yayılımını göstermek amacıyla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, merkezi sinir sistemi tutulum ihtimali yüksek olan hastalarda ise lomber ponksiyon yapılması gerekebilir (57).

2.1.2.6. Tedavi

Non-Hodgkin lenfomanın en sık görülen alt tipi DBBHL'dir. DBBHL çok agresif seyirli bir hastalık olmasına rağmen antrasiklin içeren tedavi rejimlerinin kullanımı ile birlikte sağ kalım sürelerinde belirgin uzama sağlanmıştır (58). DBBHL'nin standart tedavi rejimi olan 6 kür rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vincristin, metilprednisolon (R-CHOP) kombinasyonu ile hastaların %70'inden fazlasında tam iyileşme sağlanabilmektedir (59). Yaş ve performansa göre tedavi rejiminde doz değişikliği yapılmaktadır. SV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) tedavisi düşünülebilir (60). Birçok NHL alt tipinde ise ilk tercih tutulu alan radyoterapisidir. Radyoterapi sonrasında veya radyoterapi verilemeyen hastalarda kemoimmünoterapiler tercih edilmektedir. Relaps gelişen hastalarda kurtarma rejimi ile remisyon sağlandıktan sonra otolog kemik iliği transplantasyonu ile birlikte yüksek doz KT tedavi seçeneğidir.

2.2. Antrasiklinler

2.2.1. Antrasiklinlerin Genel Özellikleri

Antrasiklinler 1963 yılında bir mantar türü olan *Streptomyces peucetius* variete caesi kültüründen üretilmiştir. En sık kullanılan antrasiklinler adriamisin

(doksorubisin), daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur (61). Doksorubisin ve daunorubisin doğal antrasiklinler olup epirubisin ve idarubisin sentetik analoglardır. Doksorubisin 1967-1969'da ilk tedaviye giren ve grubun en çok tercih edilen üyesidir (62). Doksorubisin lösemi, solid tümörler, yumuşak doku sarkomları ve meme kanseri gibi birçok kanserde etkili bir kemoterapötik ilaç olarak kullanılmaktadır (63).

Antrasiklinler DNA'nın sarmal yapısını koruyan ve açılıp kapanmasını sağlayan bir enzim olan topoizomeraaz II'yi inhibe ederek etkisini gösterir. Bu enzimin inhibisyonu DNA'da kopmalar oluşmasına ve hücrenin onaramayacağı kadar büyük hasarlara neden olabilir. Ayrıca DNA'nın baz çiftleri arasına girerek DNA sarmalının yapısını bozabilir. Bu durum DNA'nın replikasyonunu ve protein sentezi gibi hayati işlemlerini engeller. Ayrıca serbest oksijen radikali oluşumuna katkıda bulunur. Böylece serbest radikallerin hücre zarına ve diğer hücresel bileşenlere zarar vererek hücre ölümüne yol açar (64).

2.2.2. Doksorubisin Metabolizması

Güçlü bir anti-tümör etkiye sahip olan doksorubisin vücutta karmaşık bir metabolizma sürecinden geçer. Doksorubisinin büyük bir kısmı karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilerek aktif metaboliti olan doksorubisinole ve diğer inaktif metabolitlerine dönüşür. Asit ortamda stabilitesini kaybettiğinden oral kullanıma uygun değildir. Uygulandığı bölgede doku hasarı oluşturması nedeniyle intramuskuler ve subkutan yolla da kullanılamadığından intravenöz olarak uygulanmaktadır. İntravenöz uygulama sonrası doksorubisin hızlı bir şekilde hücreler tarafından alınır, kalp, karaciğer ve dalak dokularında birikmeye başlar. Ancak en yüksek ilaç konsantrasyonu tümör dokusunda oluşur. Bu dağılımın yarılanma ömrü 3-5 dakikadır. Vücut dokularında ise doksorubisin daha uzun süre kalır, terminal yarılanma ömrü 24-36 saattir. Doksorubisin hücre içine pasif difüzyon yoluyla girer ve hücre içinde dış ortamın 10-500 katı kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Yüksek doku penetrasyonuna sahip olmasına rağmen kan-beyin bariyerini geçemez. Karaciğerde metabolize olan doksorubisinin vücuttan atılımının büyük kısmı (%40-50) safra aracılı fekal yolla olurken, daha az miktarı (%10) böbrekler yoluyla

vücuttan uzaklaştırılır (65). Bu özellikleri nedeniyle tedavi sırasında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önemlidir.

2.2.3. Doksorubisin Yan Etkileri

Doksorubisin birçok yan etkiye sebep olan bir ilaçtır. Kemik iliği baskılanması sonucu anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler ortaya çıkabilir. Ayrıca anoreksi, bulantı, kusma, diyare ve mukozit gibi gastrointestinal yan etkilere de sebep olabilir. KT esnasında geri dönüşümlü bir yan etki olarak saç dökülmesi de görülebilir. Doksorubisine bağlı ağır proteinüri, albüminüri, hipoalbüminemi ve hiperlipidemi ile karakterize nefrotik sendrom izlenebilir (66).

Doksorubisinin klinik kullanımını sınırlayan en önemli yan etki kardiyotoksisitedir. Kardiyotoksisite doz bağımlı ve kümülatiftir. İki farklı tipte doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite tanımlanmıştır. Akut kardiyotoksisite, tedavi sırasında genellikle ilk dozdan hemen sonra ortaya çıkar. Çoğunlukla aritmilere ve nadiren de perikardit, miyokardit veya akut SV yetmezliğine neden olabilir. Doksorubisin ilişkili akut kardiyotoksisite dozdan bağımsız olarak meydana gelebilir ve kendiliğinden düzelebilir. Kronik kardiyotoksisite ise, doksorubisin uygulamasından birkaç hafta veya birkaç ay sonra ortaya çıkan ilerleyici miyokart fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. KT sırasında veya tamamlanmasından sonraki ilk yıl içerisinde görülebilir. İlerleyici SV sistolik fonksiyon bozukluğu ile karakterize dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği (KY) gelişebilir. Sağ kalımın uzamasıyla 10-15 yıl sonra ortaya çıkan KY geç başlangıçlı kardiyotoksisite olarak tanımlanmaktadır (67).

2.2.4. Doksorubisin Kaynaklı Kardiyotoksisitenin Mekanizması

Doksorubisine bağlı kardiyotoksisiteye sebep olan mekanizmanın tam olarak açıklanamamakla birlikte doksorubisinin antitümör aktivitesini gösterdiği mekanizmadan farklı olduğu düşünülmektedir (68). Doksorubisin pasif difüzyon ile hücre içerisine girmektedir. Kardiyomiyositlerde doksorubisine karşı afinitesi yüksek

olan kardiyolipin miktarının fazla olması ile kardiyomiyosit sitoplazmasında doksorubisin konsantrasyonu çok daha yüksek olabilmektedir. Bu durum kardiyotoksisitenin başlıca sebeplerinden biri olduğu düşünülmektedir (69).

Doksorubisin kardiyomiyositler üzerinde çekirdek, mitokondri, hücre membranı ve lizozom gibi farklı bölgelere etki ederek birçok farklı mekanizma ile kardiyotoksisiteye sebep olabilir (70). Doksorubisin hücre çekirdeğinde topoizomeraaz IIb'ye bağlanarak Top2 β -Dox-DNA kompleksi oluşturur. Bu kompleks DNA üzerinde çift sarmal kırılmaları oluşturarak hücreyi apoptozise götüren sürecin bir parçası olur (71). Ayrıca doksorubisin mitokondride nikotinamid adenin dinükleotit fosfattan elektron alarak Semikinon-Dox kompleksi oluşturur. Bu durum elektron taşıma sistemini bozarak elektron birikimine ve serbest oksijen radikali oluşumuna sebep olur.

Doksorubisin demir düzenleyici protein ile etkileşime girerek demir metabolizmasını bozabilir. Bunun sonucunda transferin reseptör üretimi aktive olurken ferritin üretimi inhibe edilir. Sonuç olarak demir alımı artar ve demir depolanması azalır, bu da nihayetinde özellikle mitokondrilerde serbest demir birikimine yol açar. Serbest oksijen radikalleri demir bağımlı bir şekilde lipid peroksidasyonuna ve buna bağlı ferroptozaya neden olabilir (72).

Doksorubisin ayrıca sarkoplazmik retikulumdaki tip 2 ryanodin reseptörlerini etkileyerek hücre içi kalsiyum birikimine yol açar. Hücre içi kalsiyum birikimi mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına, ATP sentezinin inhibisyonuna ve sonuçta hücrel enerji metabolizmasının çökmesine neden olur (73) .

Serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan oksidatif stres ve doksorubisin kaynaklı hücrel hasar ATP tükenmesine yol açarak lizozom üzerinden otofajiyi tetikler (70).

2.3. Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyotoksisite

Kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksisite KY, miyokardit, vasküler toksisite, hipertansiyon ve aritmiler olmak üzere beş ana başlık altında gruplandırılabilir. KY asemptomatik olabilir ya da hafif KY semptomlarından mekanik destek cihazına ihtiyaç duyulacak kadar ciddi semptomların olduğu ağır KY neden olabilir. Kanser

tedavisi ilişkili kardiyak işlev bozukluğu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2022 kardiyonkoloji kılavuzunda en güncel haliyle tanımlanmıştır (Tablo 1).

Akut koroner sendrom, iskemik inme, periferik arter hastalığı, vazospastik ve mikrovasküler anjina vasküler komplikasyonları oluşturmaktadır. Kardiyotoksisite sonucu tam iyileşme ile sonuçlanan miyokardit görülebildiği gibi kalıcı KY'ye sebep olabilecek fulminan miyokardit tablosu da gelişebilir.

Hipertansiyon da tedavi sırasında ve sonrasında sık karşılaşılan bir durumdur. Kanseri tedavisiyle ilişkili en sık görülen kardiyak aritmi QT aralığında uzamadır. Kardiyotoksisite ile ilişkili diğer kardiyak aritmiler ise bradikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler aritmi ve atriyal fibrilasyondur.

Tablo 1. Kanseri tedavisi ilişkili kardiyak işlev bozukluğu (14)

Semptomatik	Çok Ciddi	İnotrop desteği veya mekanik dolaşım desteği ya da transplantasyonun düşünülmesini gerektiren KY
	Ciddi	KY nedeni ile hastaneye yatış
	Orta	Ayakta KY tedavisi ve diüretik artırma ihtiyacı
	Hafif	Tedavinin artırılmasını gerektirmeyen hafif KY belirtileri
Asemptomatik	Ciddi	Yeni SVEF düşüşü (<%40)
	Orta	Nihai değeri %40-49 olacak şekilde $\geq$ %10'luk yeni SVEF düşüşü veya nihai değeri %40-49 olacak şekilde <%10'luk yeni SVEF düşüşü ve başlangıca göre >%15 yeni GLS düşüşü veya kardiyak biyobelirteçlerde yeni artış
	Hafif	$\geq$ %50 SVEF ve başlangıca göre >%15 GLS düşüşü ve/veya kardiyak biyobelirteçlerde yeni artış
KY: Kalp yetmezliği, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain		

2.3.2. Kardiyotoksisite Risk Faktörleri

Doksorubisin kardiyotoksisitesi doz bağımlı olduğundan kümülatif doz arttıkça risk de artış gösterir. Dozdan bağımsız olarak değerlendirildiğinde ise çocuk yaş grubu veya 65 yaş üstü olmak, kadın cinsiyet, böbrek yetmezliği, toraks bölgesine radyoterapi öyküsü, diğer KT'ler, önceden var olan komorbiditeler kardiyotoksisite riskini artırmaktadır.

Geç kardiyotoksisitenin en güçlü prediktörü kümülatif doksorubisin dozudur. Birçok çalışmaya göre kümülatif dozdaki artış kardiyotoksisite riskini artırmaktadır

(74,75). Yapılan çalışmalarda farklı dozlar belirtmiş olsa da ≥ 250 mg/m² doksorubisin daha yüksek riskli olarak kabul edilmiştir (14).

Hereditör faktörler ve genetik değişkenlikler kardiyotoksisite gelişimi ve derecesini etkileyebilmektedir. Kardiyotoksisite gelişiminde rol oynayan birçok yolağın olması ve bu yolaklardaki genetik poliformizm kişisel farklılıkları ortaya koymaktadır.

65 yaş üstünde ve 18 yaş altında doksorubisine bağlı kardiyotoksisite riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. 4 yaş altında ise SV kütlesi daha az olduğu ve doksorubisin miyokardiyal gelişimi inhibe ettiğinden dolayı geç kardiyotoksisite riski daha fazladır. Sebebi net olarak bilinmemekle beraber eşdeğer dozlar verildiğinde doksorubisine bağlı kardiyotoksisite kadınlarda daha sık görülmektedir (76). Sigara, alkol ve yasa dışı ilaç kullanımı geç toksisite riskini artırabilmektedir. Obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi durumlar geç kardiyotoksisite riskinde artışa sebep olan diğer komorbiditelerdir.

Göğüs bölgesine alınan radyoterapi ya da trastuzumab, siklofosfamid, bleomisin, vinkristin ve mitoksantron gibi KT ilaçlarının doksorubisin ile birlikte kullanımı kardiyotoksisite riskini artırabilir (74). Daha önceden alınmış olan mediastinal radyoterapinin endotelial hücre hasarına neden olarak koroner kan akımını bozabileceği ve kardiyotoksisiteye yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu risk özellikle meme kanseri için radyoterapi almış kadın hastalarda daha fazladır.

2.3.3. Antrasiklin Tedavisi Alan Hastalarda Kardiyovasküler Yönetim

Antrasiklin tedavisi planlanan hastaların başlangıç kardiyak fonksiyonları tedavi öncesi mutlaka değerlendirilmeli, riskin düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli olarak hangi risk grubuna dahil olduğu belirlenmelidir. Bu amaçla Kalp Yetmezliği Derneği-Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği temel kardiyovasküler toksisite risk sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2) (77).

Tablo 2. Antrasilin kemoterapisi öncesi kardiyovasküler toksisite risk değerlendirmesi

RİSK FAKTÖRÜ	SKOR
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	
KY veya kardiyomiyopati	Çok yüksek
Ciddi kalp kapak hastalığı	Yüksek
Miyokart infarktüsü veya koroner revaskülarizasyon öyküsü (PKG veya KABG)	Yüksek
Stabil anjina	Yüksek
Kardiyak Görüntüleme	
Bazal SVEF <%50	Yüksek
SVEF %50-54	Orta - 2
Kardiyak Biyobelirteçler	
Bazal troponin yüksekliği	Orta - 1
Bazal BNP veya NT-proBNP yüksekliği	Orta - 1
Yaş ve Kardiyovasküler Risk faktörleri	
≥ 80 yaş	Yüksek
65-79 yaş	Orta - 2
Hipertansiyon	Orta - 1
Diyabetes mellitus	Orta - 1
Kronik böbrek hastalığı	Orta - 1
Kardiyotoksik Kanser Tedavisi Öyküsü	
Antrasiklin içeren KT öyküsü	Yüksek
Sol göğüs veya mediastinum radyoterapi öyküsü	Yüksek
Antrasiklin dışı KT öyküsü	Orta - 1
Yaşam Tarzı Risk Faktörleri	
Aktif sigara kullanıcısı veya önemli düzeyde sigara içme öyküsü	Orta - 1
Obezite (BKİ > 30 kg/m ²)	Orta - 1
BKİ: Beden kitle indeksi, BNP: B-tipi natriüretik peptit, KT: Kemoterapi, KY: Kalp yetmezliği, PKG: Perkütan koroner girişim, KABG: Koroner arter bypass greftleme, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Düşük risk: Risk faktörü yok veya tek bir orta düzey risk faktörü bulunması Orta risk: Toplam 2-4 puan arasında orta düzey risk faktörlerinin bulunması. Yüksek risk: Toplam ≥5 puan orta düzey risk faktörlerinin bulunması veya herhangi bir yüksek risk faktörünün varlığı Çok yüksek risk: Çok yüksek bir risk faktörünün varlığı	

Yüksek ve çok yüksek riskli gruptaki hastalar tedavi öncesi ve sırasında mutlaka kardiyoloji-onkoloji ekibinin takibinde olmalıdır. Hastanın risk durumuna göre tedavi sırasında takip sıklığı ve takip edilecek tetkikler planlanmalıdır.

2.3.4. Kardiyotoksisitenin Tespitinde Kullanılan Yöntemler

Kardiyotoksik KT planlanan her hastaya tedavi öncesi ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Olası bir kardiyotoksisite gelişimini tespit edebilmek için bazal ölçümler kayıt altına alınmalıdır. Muhtemel bir aritmiyi belirlemek için bazal EKG kaydı olmalı, kardiyak fonksiyonlar EKO ile değerlendirilmeli ve SV fonksiyonları, kalp kapak hastalıkları açısından ayrıntılı incelenmelidir. Ayrıca kardiyotoksisite tespitinde bize yardımcı olacak SVEF ve GLS değerleri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. KT esnasında ve tedavi sonrasında tekrar incelemeler yapılmalı ve önceki değerler ile karşılaştırılmalıdır. Ayrıca biyokimyasal belirteçlerden troponin ve BNP değerlerinin bazal ölçümleri yapılmalı, hastanın risk durumuna göre belli aralıklarla biyokimyasal parametreler tekrarlanmalıdır. Olası bir değişiklik durumunda EKO ile kardiyotoksisite açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi süresince tekrarlanması kolay görüntüleme yöntemleri tercih edilerek tedavi süresince aynı yöntem veya belirteç kullanılmalıdır.

2.4. Elektrokardiyografi

İlk defa 1903 yılında Hollandalı bilim adamı Willem Einthoven tarafından geliştirilen EKG, KVH'ın tespitinde kullanılan kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli bir tanı yöntemidir. EKG doksorubisin tedavisi öncesi ve sırasında tüm hastalarda alınmalıdır. Doksorubisine bağlı EKG değişiklikleri sıklıkla spesifik olmayan ST segmenti ve T dalga değişikliği, sinüs taşikardisi, supraventriküler ve ventriküler erken vurular, QT aralığında uzama olarak bilinmektedir. Bu EKG değişikliklerinin birçoğu geçici olup kronik kardiyak hasar ile ilişkili değildir. Antrasiklinlere bağlı gelişen kardiyotoksisite sonucu SVEF düşüşü olan hastalarda EKG'de voltaj kaybı izlenmiştir. Doksorubisin tedavisi sonrası QT aralığında uzama ve QTd gelişebildiği bildirilmiştir (78). Miyokardiyal repolarizasyonun bir ölçüsü olan QTc uzaması, miyokardiyal hücrelerdeki hasarı yansıtabilir. QTc uzaması geç dönemde kardiyak bozulma riskinin artışı ile ilişkili olabilir (79). QT aralığı ventriküler repolarizasyonu temsil eden bir parametre olup kalp hızı (KH), otonomik tonus, katekolamin seviyesi, yaş, cinsiyet, serum elektrolitleri ve bazı ilaçlardan etkilenebilmektedir.

2.4.1. Ventrikül Repolarizasyon Parametreleri

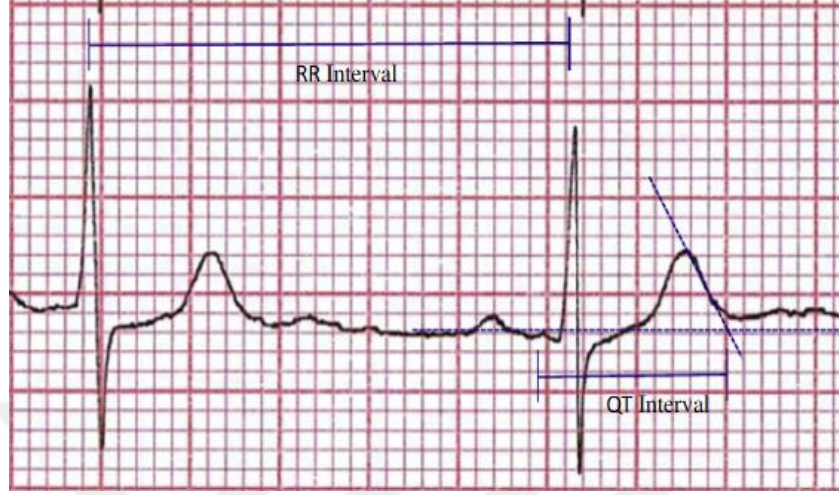
Normal bir kardiyak döngünün EKG kaydı depolarizasyon ve repolarizasyon olmak üzere iki temel bölümden oluşur. Ventrikül depolarizasyonu, QRS kompleksi ile gösterilirken, ventrikül repolarizasyonu Q dalgasının başlangıcından T veya U dalgasının sonuna kadar olan aralık ile tanımlanır. Yüzey EKG, ventriküler repolarizasyon bileşenleri J dalgası, ST segmenti, T ve U dalgalarını içerir. Ventriküler duvar boyunca elektriksel heterojenlik ventriküler repolarizasyon bileşenlerinin iyonik ve hücrel temeli hakkında bilgiler verir. Hasar almış miyokart dokusu ile hasar almamış miyokart dokusu arasında istirahat membran aksiyon potansiyelleri arasında fark oluşur. Bu fark EKG repolarizasyon parametrelerindeki değişikliğin temel prensibini oluşturur (80). Bu nedenle ventrikül repolarizasyon parametrelerinin kardiyak hasarı göstermede yol gösterici olduğu düşünülmektedir.

2.4.1.1. QT Aralığı ve Düzeltilmiş QT Aralığı

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süreye QT aralığı denir. QT aralığı ventriküler depolarizasyonun başlangıcından repolarizasyonun sonuna kadar geçen süreyi tanımlar. QT aralığını etkileyen birçok sebep vardır. Kinidin, amiodaron, sotalol gibi antiaritmikler, isradipin, nikardipin gibi antihipertansifler, makrolid ve fluorokinolon grubundan antibiyotikler, antifungaller, antiviraller, migren ve kanser ilaçları gibi ilaçlar QT aralığında uzamaya sebep olmaktadır (81). Ayrıca hipokalsemi, hipomagnezemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozuklukları da QT aralığının uzamasının diğer nedenlerini oluşturmaktadır.

En kolay QT ölçümünün 12 derivasyonlu EKG kaydında D2, V5-6 derivasyonlarından yapılacağı belirtilmiştir (82). QT aralığı ölçümünü zorlaştıran birçok faktör vardır. T dalgasının bitim noktasının belirlenmesi ve QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının bitişinin EKG derivasyonları arasında farklılık göstermesi ölçümü zorlaştırmaktadır. Lepeschkin ve arkadaşları T dalgasının sonunun belirlenmesi için tanjant yöntemi ismi verilen bir yöntem tanımlamışlardır (Şekil 2). Bu yöntemde T dalgasının en dik iniş eğrisine teğet olacak şekilde bir çizgi

izilir ve bu tanjant çizgisinin izoelektrik çizgiyle kesiştiği nokta, T dalgasının sonu olarak kabul edilir (83).



şekil 2. Tanjant yöntemi ile QT mesafesi lm

QT aralığı KH'dan etkilenmektedir. KH'nın düşük olması QT aralığının uzun llmesine, KH'nın yüksek olması ise QT aralığının kısa llmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle ölçümleri daha standardize edebilmek için hıza göre hesaplanan QTc aralığı kullanılmaktadır. QTc hesaplanması için Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges, Rautaharju gibi birçok formül tanımlanmıştır. Bu formüllerden en sık Bazett ve Fridericia formülleri kullanılmaktadır. QTc Bazett formülüne göre QT aralığının R-R aralığının kareköküne bölünmesiyle (QTcB) elde edilirken, Fridericia formülüne göre QT aralığının R-R aralığının kpkkne bölünmesiyle (QTcF) hesaplanmaktadır.

$$QTcB = QT / \sqrt{R-R}$$

$$QTcF = QT / \sqrt[3]{R-R}$$

Normal bir QTc aralığı yetişkin erkeklerde 350 - 450 ms, yetişkin kadınlarda ise 360 - 460 ms aralığındadır (84).

Kardiyotoksik tedavi alan hastalarda QTcF >500 ms veya başlangıca göre 60 ms üzeri uzama varsa tedaviye geçici olarak ara verilmelidir. Varsa risk faktörleri kontrol altına alınmalı ve elektrolit bozuklukları dzetilmelidir. QTc'nin uzaması

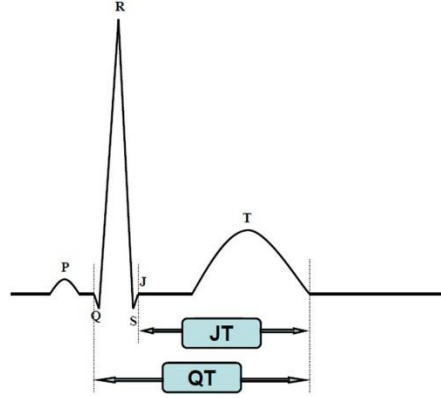
torsades de pointes riskini artıracağından kar-zarar oranı gözetilerek tedavi doz azaltımı yapılmalı veya yeni bir ajana geçilmesi düşünülmelidir. Başka bir tedavi seçeneği yok ise QT aralığının yakın takibi ile tedaviye devam edilebilir (14).

2.4.1.2. QT Dispersiyonu (QTd) ve Düzeltilmiş QT Dispersiyonu (QTcd)

Ventriküler repolarizasyon ile ilişkili önemli bir diğer parametre ise QTd'dir. QTd standart 12 derivasyonlu EKG'deki en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki farka eşittir. Farklı EKG derivasyonlarının farklı miyokardiyal bölgelerin EKG sinyalini büyüttüğü ve sonuç olarak QTd'nin miyokardiyal repolarizasyon heterojenliğinin bir ölçüsü olduğu düşünülmektedir (85). QTd ne kadar artarsa ventriküler repolarizasyonun homojenitesi o kadar azalır ve dolayısıyla kardiyak elektriksel instabilite o kadar artmış olur. Ventriküler repolarizasyondaki artmış heterojenite reentry, dolayısıyla da ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini beraberinde getirir. QTc aralıkları arasındaki fark ise bize düzeltilmiş QTd (QTcd) değerini vermektedir.

2.4.1.3. JT Aralığı ve Düzeltilmiş JT Aralığı (JTc)

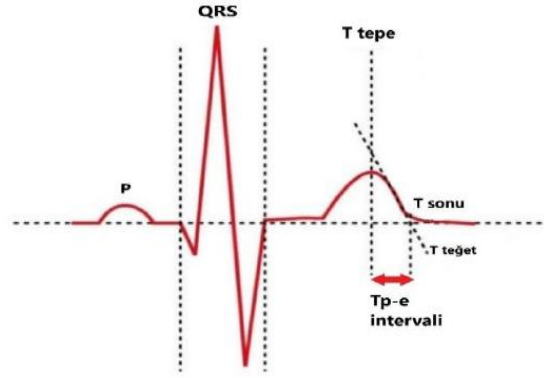
Elektrokardiyografideki QT aralığı miyokardiyal depolarizasyon (QRS) ve miyokardiyal repolarizasyon (JT)'un toplam süresine eşittir. Bu değerlerden birisinin veya ikisinin uzaması QT aralığının uzamasına neden olur. Ventriküler ileti defekti veya ventriküler pacing varlığında uzamış QT aralığının nedeni genişlemiş QRS'dir. Bu hastalarda QT aralığının uzamasına repolarizasyondaki gecikme değil depolarizasyondaki gecikme neden olmaktadır. Böyle durumlarda EKG'de ventriküler repolarizasyonu JT aralığı, QT aralığından daha doğru gösterir (Şekil 3) (86). JT aralığı QT aralığından QRS süresinin çıkarılması ile, düzeltilmiş JT (JTc) aralığı ise QTc'den QRS süresi çıkartılarak elde edilmektedir. Sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada JT aralığının normal değerinin <350 msn olduğu belirtilmiştir (87).



Şekil 3. JT aralığı

2.4.1.4. Tp-e Aralığı

Miyokardda repolarizasyon süreci depolarizasyon sürecinden farklıdır. Ventrikül miyokardında farklı aksiyon potansiyel süresine sahip, ancak morfolojik olarak birbirine benzeyen 3 tabaka bulunur. Epikardiyal hücreler en kısa aksiyon potansiyel süresine sahipken, bunu endokardiyal hücreler ve aksiyon potansiyel süresi en uzun olan M hücreleri takip eder (88). İlk olarak epikardiyumun repolarizasyonu tamamlanır ve bu EKG’de T dalgasının en yüksek noktasını yani T_{pik}’i oluşturur. M hücrelerinde ise repolarizasyon en son tamamlanır ve bu da T dalgasının sonunu oluşturur. Miyokard dokusunun farklı bölgelerinin repolarizasyonlarını farklı sürelerde tamamlamaları transmural repolarizasyon dispersiyonunu oluşturur ve EKG’de Tp-e aralığı olarak değerlendirilir (89). Tp-e aralığı T dalgasının pik noktasından T dalgasının sonlandığı yere kadar geçen süredir (Şekil 4). Bu aralık ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımını gösteren bir parametredir. Yapılan çalışmalar uzamış Tp-e aralığının ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıttığını ve artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (90). Tp-e aralığı daha spesifik olduğu gösterilen prekordiyal derivasyonlardan ölçülmelidir.



Şekil 4. Tp-e aralığı

Tp-e/QT ve Tp-e/QTc ise toplam depolarizasyon ve repolarizasyon süresine göre repolarizasyonun dağılımını gösterdiği için kardiyak aritmileri öngören, daha hassas yeni parametrelerdir. Yapılan çalışmalar Tpe/QT'nin QT aralığı, QTc, Tp-e aralığından daha doğru bir aritmi belirteci olduğunu göstermektedir (91). Tp-e ve QT aralığı vücut ağırlığı, KH ve çevresel faktörlerden etkilenirken Tp-e/QT oranı bu faktörlerden etkilenmez.

Tp-e ve Tp-e/QT süreleri ile ilgili büyük çalışmalar bulunmamaktadır. Transmural aksı en iyi şekilde yansıtmaması nedeniyle V6 derivasyonunun incelendiği bir çalışmada Tp-e aralığı 40-110 msn (Ortalama 76.1 ± 1.7 msn), Tp-e/QT oranı ise 0.15-0.25 (Ortalama 0.21 ± 0.003) olarak ölçülmüştür (92). Başka bir çalışmada ise Tp-e aralığının normal değerleri V5 derivasyonunda erkeklerde ortalama 94 ± 10 ms, kadınlarda 92 ± 11 ms olarak bulunmuştur (93).

2.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalbin yapısal, fonksiyonel özelliklerini ve hemodinamik parametrelerini değerlendirmek için kullanılan non-invaziv bir tanı aracıdır. EKO kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde en çok kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemidir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha kolay, hızlı uygulanabilir ve hastalar için daha güvenilirdir. EKO kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını, boyutlarını, kalp kapak hastalıklarını, pulmoner arter basıncını ve perikardiyal hastalıkların ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar.

Üç boyutlu (3B) EKO, SVEF ve kardiyak hacimlerin değerlendirilmesi için kullanılan bir diğer EKO yöntemidir.

Kardiyotoksisite ile kalp fonksiyonları baskılanabilir ve önemli kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle KT alan hastaların sağlığını korumak ve tedavi planlamasını yapabilmek için komplikasyonların erken tanınması kritik önem taşır. Ancak kardiyotoksisite sonucu kalpteki hasar belli bir noktaya ulaşınca kadar SVEF’de fark edilir bir değişiklik izlenmeyebilir. Bu nedenle SVEF ölçümü kardiyotoksisiteyi saptamak için tek başına yeterli olmayabilir. Kardiyotoksisite açısından yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda bazal ve seri ölçümlerle SV fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve ek parametrelerin takip edilmesi önemlidir. ESC 2022 kardiyolojik kılavuzunda kanser tedavisi ile ilişkili kardiyotoksisite SVEF’de veya GLS deki azalma olarak ifade edilmektedir. Kardiyotoksik kanser tedavisine başlamadan önce EKO ile değerlendirilen hastalarda, kardiyotoksisite riskini belirlemek ve tedavi sırasında önemli değişiklikleri tespit edebilmek için tüm hastalarda bazal SVEF ve GLS değerlendirilmelidir (14). SVEF’nin normal olması kanser tedavisine bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğunu dışlamaz, GLS ile SVEF’de düşüş meydana gelmeden de subklinik SV fonksiyon bozukluğu belirlenebilir (94).

Strain inceleme EKO’daki benek adı verilen miyokart noktalarının birim hareketlerinin değerlendirilmesiyle elde edilir. Radyal, sirküferansiyal ve longitudinal boyutlarda tanımlanır. En sık kullanılan longitudinal boyuttur (95). Longitudinal strain için apikal dört boşluk (A4B), apikal iki boşluk (A2B), apikal üç boşluk (A3B) görüntüler kullanılır. 3 farklı açıdan alınan görüntülerin ortalaması ise bize GLS değerini verir. Normal değeri -18 ile -22 aralığı olarak kabul edilir. Tedavi sırasında GLS değerlerinin %10-15 oranında azalması kardiyotoksisite gelişimini öngörmede en anlamlı parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir (96).

2.6. Kardiyak Biyobelirteçler

Serum kardiyak biyobelirteçlerinin ölçümü başlangıç risk sınıflandırmasında, tedavi sırasında ve sonrasında kardiyotoksisitenin erken tespitinde önemli rol oynamaktadır (97). Kardiyak troponinler (troponin I ve T) ve natriüretik peptitler

(BNP, NT-proBNP) en sık tercih edilen serum kardiyak biyobelirteçlerdir. Kansere tedavisi sırasında subklinik kardiyak hasarı tanımlamak için biyobelirteçlerdeki değişim derecesi değerlendirildiğinden, tedavi öncesi bazal kardiyak serum biyobelirteç ölçümlerinin yapılması önemlidir. Antrasiklin tedavisi alan hastalarda bir biyobelirtecin normal değerinin üstünde çıkması kardiyak hasar için artmış bir risk göstergesi olarak düşünülmelidir.

Natriüretik peptitler dolaşım hacmi ve kan basıncının homeostazını düzenler. Bu peptitler KY belirteci olarak yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Ayrıca KY’de prognostik bir gösterge olarak tedavi yanıtını izlemek için de kullanılmaktadır (98). BNP ve NT-proBNP ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli bir belirteçidir. Çünkü ventrikül duvar gerilimine yanıt olarak hızla üretilir ve kan dolaşımına salınır. Bu nedenle bu belirteçlerin kan konsantrasyonlarının artması kronik kardiyotoksisitenin başlangıcıyla ilişkilendirilmektedir (99).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Grubu

Tez araştırmamıza 2022-2024 yıllarında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı (AD) polikliniğine başvuran lenfoma tanısıyla doksorubisin içeren KT tedavisi alan, EKG ve EKO kayıtları bulunan hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- Hematolojik malignitesi olan ve doksorubisin içeren KT almış hastalar

Dışlama kriterleri:

- Tedavi almadan önce EKG’de bakılan repolarizasyon parametrelerini etkileyecek ciddi yapısal kalp hastalığı,
- EKG’de repolarizasyon parametrelerini etkileyecek antiaritmik ilaç kullanan,
- Herhangi bir sebeple öncesinde kardiyotoksisiteye neden olabilecek tedavi alan,
- Atriyal fibrilasyonu,
- Ciddi kronik böbrek hastalığı,
- Karaciğer yetmezliği,
- Ciddi koroner arter hastalığı (KAH) olan,
- Gebe ya da emziren ve
- Takip verileri yetersiz olan veya takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Demografik bilgileri, ek hastalıkları, başvuru tanıları, kullandığı ilaçlar, hemoglobin, glomerüler filtrasyon oranı (GFR), cTnT, BNP değerleri, doksorubisin kümülatif doz miktarı, KT öncesi ve sonrası çekilen EKG, EKO kayıtları olan hastalar hastane otomasyon sisteminden bakılarak kaydedildi.

Çalışma, KTÜ Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 18.12.2024 tarihinde alınan 2024-243 no’lu kararı ile yapıldı.

3.2. Elektrokardiyografi Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesi, 2., 4. ve 6. kür KT sonrası EKG kayıtları hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD EKG laboratuvarında Mortara ELI 280 marka 12 kanallı EKG cihazı ile 25 mm/s kağıt hızı, 10 mm/mV amplitüd ile çekilen EKG kayıtları hastane otomasyon sisteminde Akgün Pacs sistemi Ecgviewer programı ile incelendi.

Ritim, KH, QT aralığı, QRS süresi, R-R ve Tp-e aralığı bilgisayar ortamında ölçülerek kaydedildi (Şekil 5). Repolarizasyon parametreleri hesap makinesi ile hesaplanarak analiz edildi. KH'na göre QTc süresi Bazett ve Fridericia formülüne göre hesaplanarak kaydedildi.



Şekil 5. QT ve Tp-e aralıklarının ölçümü

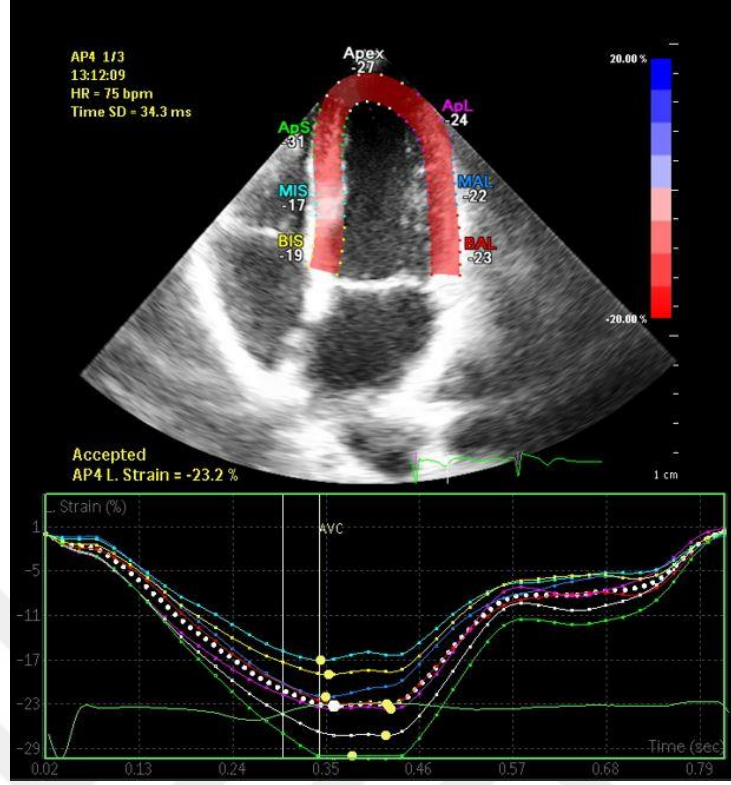
EKG kayıtlarında V5 derivasyonunda T zirve noktası ile T sonlanım noktası arasındaki süre ölçülerek Tp-e olarak kaydedildi, V5 derivasyonu ölçüm için uygun olmayan olgularda V4 veya V6 derivasyonu kullanıldı. Tp-e değeri QT aralığına bölünerek Tp-e/QT değeri, QTcB'ye bölünerek Tp-e/QTc değeri elde edildi. QT aralığından QRS süresi çıkartılarak JT aralığı, QTcB'den QRS süresi çıkarılarak JTc hesaplandı.

Her bir EKG kaydındaki 12 derivasyonda QT aralıkları kaydedildi, KH'na göre Bazett formülü ile QTcB'ler hesaplandı. Her bir EKG'deki en uzun QT süresi ile en kısa QT süresi arası fark QTd, en uzun QTcB ile en kısa QTcB arasındaki fark QTcd olarak değerlendirildi.

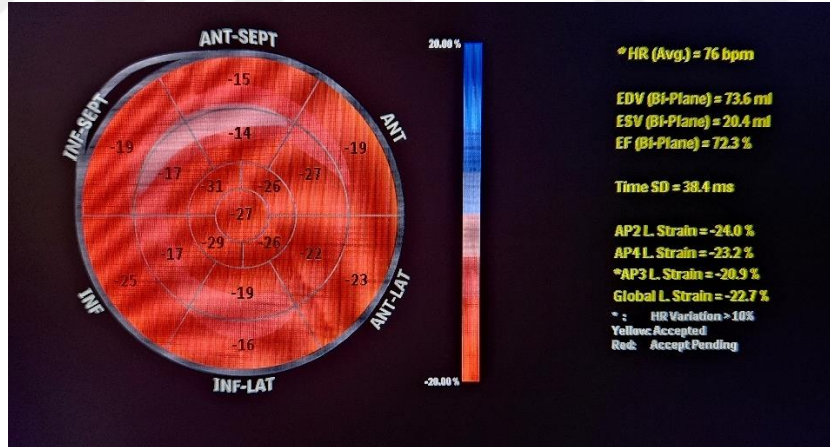
3.3. Ekokardiyografi Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve 6 kür KT tamamlandıktan sonraki bakılan EKO kayıtları incelendi. KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD EKO laboratuvarında Philips Epiq7 (Philips Healthcare, Inc., Andover, MA, Amerika Birleşik Devletleri) EKO cihazının X5-1 xMaster probu kullanılarak sol lateral pozisyonda kaydedilen görüntüler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuz önerilerine uygun olarak değerlendirildi (100). A4B, A2B, A3B ve parasternal uzun aks (PLAX) görüntüler incelendi. Tedavi öncesi ve 6 kür KT tamamlandıktan sonraki SVSSÇ, SVDSÇ ve SVEF değerleri kaydedildi. SVEF A4B ve A2B görüntüler kullanılarak biplane modifiye Simpson's metodu ile ölçüldü.

Tüm hastalarda QLAB (Philips Healthcare, Andover, Massachusetts) (Philips Healthcare, Andover, Massachusetts) yazılımı ile SV'ün 2B speckle tracking strain analizi yapıldı. Strain EKO incelemeleri SV'nin A4B, A3B ve A2B kesitlerinden 50-80 kare/s hızında ve 3 kardiyak siklusu kapsayacak şekilde alınan görüntülerde değerlendirildi. İncelenen görüntülerde endokart ve miyokart sınırları analiz programı tarafından otomatik olarak tüm kardiyak siklus boyunca tarandı ve ihtiyaç halinde manuel düzeltmeler yapıldı (Şekil 6). Program otomatik olarak her bir kesitin ortalama strain ve GLS değerlerini hesapladı ve 17 segmentli boğa gözü modelini oluşturdu. Boğa gözü modeli ve strain değerleri yanında SV hacimleri de cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı (Şekil 7). GLS, A2B longitudinal strain (A2BLS), A3B longitudinal strain (A3BLS), A4B longitudinal strain (A4BLS), SVSSH ve SVDSH' nin tedavi öncesi ve 6 kür KT sonrası değerlendirildi.



Şekil 6. Apikal görüntülerde strain değerlendirilmesi



Şekil 7. Boğa gözü modeli ve otomatik hesaplanan değerler

3.4. Kardiyak Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesi ve 6 kür KT tamamlandıktan sonraki kardiyoloji poliklinik değerlendirmelerinde bakılan KTÜ Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında çalışılan kardiyak TnT ve BNP değerleri incelendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Farklı zamanlarda ölçülen normal dağılıma uyan değerlerin karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçüm varyans analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapıldı. Farklı zamanlarda ölçülen normal dağılıma uymayan değerlerin karşılaştırılmasında Friedman testi, çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Zamanlara göre normal dağılmayan bağımlı veriler Wilcoxon testi ile, zamanlara göre normal dağılan bağımlı veriler Eşli iki Örnek T Testi ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler T testi, ikili gruplarda normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler arasındaki ilişki Pearson rho korelasyonu, normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman's rho korelasyonu ile değerlendirildi. Nicel verilerin gösteriminde ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Kategorik verilerin gösteriminde ise frekans ve yüzde kullanıldı. Önem düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2022-2024 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD polikliniğine başvuran lenfoma tanısıyla doksorubisin içeren KT rejimi alan hastalar dahil edildi. Toplam 175 hastaya lenfoma tanısı koyulmuş ve bu hastaların 127 tanesine doksorubisin içeren KT verilmişti. Dışlama kriterleri uygulandığında 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 54 ± 16.05 olup, yaşlar 19 ile 82 arasında değişmekte idi. Ayrıca hastaların cinsiyet dağılımı eşit olup %50 si erkek, %50 si kadındı.

Kilo için 36 gözlem üzerinden ortalama değer 75.58 kg, boy için 168.03 cm, beden kitle indeksi (BKİ) için 26.76, vücut yüzey alanı (VYA) için 1.87 m² olarak elde edilmiştir. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 12.67, GFR ortalama 100.2 olarak tespit edildi.

Hastaların VYA'nın kümülatif doksorubisin dozuna oranı ortalama 237.88 mg/m², KT süresi ortalama 124.17 gün olarak tespit edildi.

Hastaların %38.9 unda hipertansiyon (HT), %8.3 ünde diyabetes mellitus (DM), %8.3'ünde kritik olmayan koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Hastaların %19.4'ünde sigara kullanımı öyküsü vardı. Hastaların ilaç kullanım geçmişine bakıldığında %22.2'si anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) ya da anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanırken, %11.1'i beta blöker (BB) kullanmaktaydı.

Hastaların %22.2'sinde HL, %77.8'inde NHL vardı.

Tablo 3. Hastaların bazal karakteristik özellikleri

	Ortalama $\pm$ S.D	Ortanca / Yüzde
Yaş	54 $\pm$ 16.05	57.5 (19 - 82)
Kilo	75.58 $\pm$ 15.91	74.5 (45 - 115)
Boy	168.03 $\pm$ 9.82	168 (153 - 185)
BKİ	26.76 $\pm$ 5.15	26.94 (17.15 – 40.3)
VYA	1.87 $\pm$ 0.23	1.89 (1.42 – 2.42)
GFR	100.19 $\pm$ 20.5	101.5 (53 - 141)
Hemoglobin	12.67 $\pm$ 1.77	12.45 (9.5 – 15.9)
Doz/VYA	237.88 $\pm$ 64.81	265.65 (100 - 330)
Süre	124.17 $\pm$ 25.8	115 (78 - 178)
Cinsiyet		
Erkek	18	50
Kadın	18	50
HT		
Yok	22	61.1
Var	14	38.9
DM		
Yok	33	91.7
Var	3	8.3
KAH		
Yok	33	91.7
Var	3	8.3
Sigara kullanımı		
Yok	29	80.6
Var	7	19.4
ACE-İ/ARB kullanımı		
Yok	28	77.8
Var	8	22.2
BB kullanımı		
Yok	32	88.9
Var	4	11.1
Tanı		
HL	8	22.2
NHL	28	77.8
Ortalama $\pm$ Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum), n(%) BKİ: Beden kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, GFR: Gromerüler filtrasyon oranı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, BB: Beta bloker, HL: Hodgkin lenfoma, NHL: Non-Hodgkin lenfoma		

Hastaların KT öncesi, 2., 4. ve 6. kür KT sonrası EKG verileri ve özellikle repolarizasyon parametreleri karşılaştırılarak incelendi (Tablo 4).

Kalp hızı verisi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi ($p=0.940$). KT öncesinde ortalama değer 83.31 iken, 2. kür sonrası 84.29, 4. kür sonrası 83.78 ve 6. kür 84.21 olarak elde edildi.

QT aralığı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.001$). KT öncesinde ortalama değer 350 iken, 2. kür sonrası 360.56, 4. kür sonrası 368.28 ve 6. kür sonrası 370.78 olarak bulundu. KT öncesi ile 2. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, KT öncesi ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). 2. kür sonrası ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

QTcB ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). KT öncesinde ortalama değer 408.16 iken, 2. kür sonrası 423.61, 4. kür sonrası 432.67 ve 6. kür sonrası 435.54 olarak tespit edildi. KT öncesi ile 2. kür, 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). 2. kür ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.001$). 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

QTcF ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). KT öncesinde ortalama değer 387.44 iken, 2. kür sonrası 401.16, 4. kür sonrası 409.84 ve 6. kür sonrası 412.49 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür, 4. kür ve 6. kür sonrası arasında ve 2. kür ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

QTd ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KT öncesinde ortanca değer 20 iken, 2. kür sonrasında 22, 4. kür sonrasında 25 ve 6. kür sonrasında 26 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, KT öncesi ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). 2. kür ile 4. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. 2. kür ile 6. kür

sonrası arasında ve 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$).

QTcd ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KT öncesinde ortanca değer 24.48 iken, 2. kür sonrasında 26.14, 4. kür sonrasında 29.25 ve 6. kür sonrasında 31.54 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, KT öncesi ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). 2. kür ile 4. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. 2. kür ile 6. kür sonrası arasında ve 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$).

Tp-e aralığı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KT öncesinde ortanca değer 74 iken, 2. kür sonrasında 75, 4. kür sonrasında 80 ve 6. kür sonrasında 81 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür, 4. kür ve 6. kür sonrası arasında; 2. kür ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında ve 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$).

Tp-e/QT verisi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KT öncesinde ortalama değer 0.209 iken, 2. kür sonrasında 0.213, 4. kür sonrasında 0.218 ve 6. kür sonrasında 0.226 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür ve 4. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, KT öncesi ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). 2. kür ile 4. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, 2. kür ile 6. kür sonrası arasında ve 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$).

Tp-e/QTc verisi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KT öncesinde ortanca değer 0.181 iken, 2. kür sonrasında 0.18, 4. kür sonrasında 0.184 ve 6. kür sonrasında 0.189 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür ve 4. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, KT öncesi ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. 2. kür ile 4. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, 2. kür ile 6. kür sonrası arasında ve 4. Kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$).

JT aralığı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KT öncesinde ortalama değer 260.18 iken, 2. kür sonrasında 269.06, 4. kür sonrasında 274.61 ve 6. kür sonrasında 279.11 olarak elde edildi. KT öncesi ile 2. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, KT öncesi ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). 2. kür ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında ve 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

JTc verisi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.001$). KT öncesinde ortalama değer 318.33 iken, 2. kür sonrasında 332.11, 4. kür sonrasında 339 ve 6. kür sonrasında 343.87 olarak elde edildi KT öncesi ile 2. kür, 4. kür ve 6. kür sonrası arasında ve 2. kür ile 4. kür ve 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). 4. kür ile 6. kür sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4. EKG verilerinin verilen tedaviye göre zamansal değişimlerinin incelenmesi

	KT Öncesi	2. kür Sonrası	4. kür Sonrası	6. kür Sonrası	Test İstatistiği	p
KH	83.31 ± 14.85	84.23 ± 13.27	83.78 ± 10.83	84.21 ± 13.79	0.09	0.940 ^x
QT	350 ± 32.85 ^a	360.56 ± 29.91 ^{ab}	368.28 ± 29.99 ^b	370.78 ± 31.97 ^b	9.68	<0.001 ^x
QTcB	408.16 ± 23.95 ^a	423.61 ± 20.41 ^b	432.67 ± 25.12 ^c	435.54 ± 25.55 ^c	29.1	<0.001 ^x
QTcF	387.44 ± 22.92 ^a	401.16 ± 19.35 ^b	409.84 ± 23.99 ^c	412.49 ± 23.79 ^c	29.39	<0.001 ^x
QTd	20 (14 - 44) ^a	22 (12 - 46) ^{ab}	25 (14 - 48) ^b	26 (18 - 58) ^c	37.72	<0.001 ^y
QTcd	24.48 (17.18 – 51.5) ^a	26.14 (15.6 – 54.59) ^{ab}	29.25 (14.14 – 53.8) ^b	31.54 (20.85 – 67.79) ^c	43.57	<0.001 ^y
TP-e	74 (48 - 90) ^a	75 (46 - 94) ^b	80 (52 - 100) ^c	81 (58 - 102) ^d	67.8	<0.001 ^y
TP-e/QT	0.209 ± 0.035 ^a	0.213 ± 0.031 ^a	0.218 ± 0.03 ^a	0.226 ± 0.03 ^b	10.77	<0.001 ^x
TP-e/QTc	0.18 (0.104-0.234) ^a	0.18 (0.099 – 0.223) ^a	0.184 (0.116 – 0.224) ^a	0.189 (0.122 – 0.228) ^b	20.87	<0.001 ^y
JT	260.17 ± 31.75 ^a	269.06 ± 28.68 ^{ab}	274.61 ± 27.09 ^b	279.11 ± 31.36 ^b	7.55	<0.001 ^x
JTc	318.33 ± 26.77 ^a	332.11 ± 22.5 ^b	338.99 ± 27.14 ^c	343.87 ± 27.56 ^c	23.88	<0.001 ^x

^x Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi; ^y Friedman Testi; ^{a,b,c,d} aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, farklı harfe sahip gruplar arasında fark vardır, Ortalama ± Standart Sapma, Ortanca (minimum-maksimum)

KT: Kemoterapi, KH: Kalp hızı, JTc: Düzeltilmiş JT aralığı, QTc: Düzeltilmiş QT aralığı, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, QTcB: Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı, QTcF: Fridericia formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı

Hastaların tedavi öncesi ve 6 kür KT tamamlandıktan sonraki EKO parametreleri karşılaştırılıp değerlendirildi (Tablo 5).

Tedavi başlangıcı SVDSÇ verisi ortanca değeri 42.5 iken, tedavi sonu SVDSÇ verisi ortanca değeri 43.5 ($p<0.001$), tedavi başlangıcı SVSSÇ verisi ortalama değeri 27.81, tedavi sonu SVSSÇ verisi ortalama değeri 29.03 idi ($p<0.001$).

Tedavi başlangıcı SVDSH verisi ortanca değeri 83.6 iken, tedavi sonu SVDSH verisi ortanca değeri 94.9 olarak elde edildi ($p<0.001$). Tedavi başlangıcı SVSSH verisi ortalama değeri 33.15 iken, tedavi sonu SVSSH verisi ortalama değeri 37.76 olarak elde edildi ($p<0.001$).

Tedavi başlangıcı SVEF verisi ortalama değeri 62.36 iken, tedavi sonu SVEF verisi ortalama değeri 61.74 olarak elde edildi ($p=0.286$). Tedavi başlangıcı GLS verisi ortalama değeri -19.66 iken, tedavi sonu GLS verisi ortalama değeri -18.36 olarak elde edildi ($p<0.001$).

Bölgesel longitudinal strain değerlerine bakıldığında ise tedavi başlangıcı A4BLS verisi ortanca değeri -20.1 iken, tedavi sonu A4BLS verisi ortanca değeri -19.2 olarak elde edildi ($p<0.001$). A3BLS verisi değerlerine ait ortalama değer tedavi başlangıcı için -19.75 iken, tedavi sonu için -17.91 idi ($p<0.001$). Tedavi başlangıcı A2BLS verisi ortalama değeri -19.54 iken, tedavi sonu A2BLS verisi ortalama değeri -18.85 olarak tespit edildi ($p=0.240$).

Tablo 5. EKO bulgularının karşılaştırılması

	Tedavi Başlangıcı	Tedavi Sonu	r	Test İstatistiği	p
SVDSÇ	42.5 (36 - 49)	43.5 (36 - 52)	0.919	27.50	< 0.001 ^x
SVSSÇ	27.81 ± 4.34	29.03 ± 4.25	0.910	-4.02	< 0.001 ^y
SVDSH	83.6 (61.2 – 161.8)	94.9 (58.7 – 154.9)	0.830	116.00	< 0.001 ^x
SVSSH	33.15 ± 10.24	37.76 ± 11.98	0.836	-4.20	< 0.001 ^y
SVEF	62.36 ± 6.37	61.74 ± 5.53	0.840	1.08	0.286 ^y
GLS	-19.66 ± 2.95	-18.36 ± 2.51	0.732	-3.82	< 0.001 ^y
A4BLS	-20.1 (-27.2 - -11.6)	-19.2 (-24.4 - -5.1)	0.681	102.00	< 0.001 ^x
A3BLS	-19.75 ± 2.62	-17.91 ± 2.52	0.64	-5.07	< 0.001 ^y
A2BLS	-19.54 ± 3.99	-18.85 ± 3.48	0.577	-1.2	0.240 ^y
^x Wilcoxon Testi; ^y Eşli iki örnek T testi; Ortalama ± Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum) SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain, A4BLS: Apikal 4 boşluk longitudinal strain, A3BLS: Apikal 3 boşluk longitudinal strain, A2BLS: Apikal 2 boşluk longitudinal strain.					

Hastaların KT öncesi ve 6 kür KT tamamlandıktan sonraki kardiyak biyobelirteçleri karşılaştırıldı (Tablo 6). Tedavi başlangıcı BNP ortanca değeri 83.79 iken, tedavi sonu BNP ortanca değeri 117.75 olarak elde edildi ($p=0.001$). Tedavi başlangıcı cTnT ortanca değeri 8.71 iken, tedavi sonu cTnT ortanca değeri 12.35 olarak elde edildi ($p<0.001$).

Tablo 6. Kardiyak biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Tedavi Başlangıcı	Tedavi Sonu	r	Test İstatistiği	p^x
BNP	83.79 (10 - 1649)	117.75 (10 - 5092)	0.751	117.00	0.001
cTnT	8.71 (3 - 78.01)	12.35 (3 - 57.9)	0.762	76.00	< 0.001
^x Wilcoxon Testi; Ortanca (minimum-maksimum) BNP: B tipi natriüretik peptit, cTnT: Kardiyak troponin T					

Doksorubisine bağlı gelişen kardiyak toksisite doz bağımlı ve kümülatif olup, ≥ 250 mg/m² doksorubisin yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (16). Çalışmamızdaki hastalar VYA'ya göre 250 mg/m²'den daha fazla ve 250 mg/m²'den daha az doksorubisin KT'si alanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 22 hasta 250 mg/m²'den daha fazla, 14 hasta 250 mg/m²'den daha az dozda doksorubisin aldı. Bu iki grup arasında tedavi başlangıcı ve tedavi sonu arasındaki EKG ve GLS parametrelerindeki değişiklikler değerlendirildi (Tablo 7). 2 grup arasında herhangi bir EKG ve GLS parametresinde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 7. T3-T0 farklarının Doz/VYA gruplarına göre karşılaştırılması

	Doz/VYA <250 mg/m ² (n:14 , %39)	Doz/VYA ≥250 mg/m ² (n:22, %61)	Toplam (n:36)	Test İstatistiği	p
KH	4.62 (-29.17- 16.65)	2.76(-27.62–29.78)	4.14(-29.17–29.78)	170.00	0.619 ^x
QT	14.43 ± 30.29	24.82 ± 30.10	20.78 ± 30.18	-1.01	0.321 ^y
QTcB	25.06 ± 24.4	28.85 ± 24.87	27.37 ± 24.41	-0.45	0.656 ^y
QTcF	21.37 ± 23.72	27.38 ± 20.54	25.04 ± 21.7	-0.81	0.425 ^y
QTd	6 (-10 - 20)	4 (-14 - 22)	4 (-14 - 22)	181.50	0.377 ^x
QTcd	7.28 (-10.49 – 24.23)	5.05(-14.46-24.45)	5.5(-14.46– 24.45)	186.00	0.311 ^x
Tp-e	8.571 ± 6.63	11.727 ± 8.713	10.5 ± 8.02	-1.16	0.256 ^y
Tp-e/ QT	0.014 ± 0.018	0.018 ± 0.021	0.016 ± 0.02	-0.5	0.619 ^y
Tp-e/ QTc	0.009 ± 0.013	0.015 ± 0.022	0.012 ± 0.019	-0.85	0.399 ^y
JT	15 ± 31.63	21.455 ± 32..191	18.944 ± 31.679	-0.59	0.559 ^y
JTc	25.63 ± 23.4	25.48 ± 25.76	25.54 ± 24.52	0.02	0.987 ^y
GLS	0.55 (-2.1 - 4)	1.8 (-3 – 5.7)	1.4 (-3 – 5.7)	199.50	0.141 ^x
^x Mann Whitney U Testi; ^y Bağımsız Örnekler T Testi; Ortalama ± Standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum) KH: Kalp hızı, VYA: Vücut yüzey alanı, JTc: Düzeltilmiş JT aralığı, QTc: Düzeltilmiş QT aralığı, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, QTcB: Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı QTcF: Fridericia formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı, GLS: Global longitudinal strain					

Hastaların tedavi esnasında aldıkları kümülatif dokсорubisin dozu ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 8).

KT öncesi doz/VYA ile KH, QT aralığı, QTcB, QTcF, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, JT aralığı ve JTc arasında Spearman korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0.235, p=0.353, p=0.668, p=0.999, p=0.132, p=0.350, p=0.898, p=0.434, p=0.606, p=0.713, p=0.165).

2. kür sonrası doz/VYA ile KH, QT aralığı, QTcB, QTcF, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, JT aralığı ve JTc arasında Spearman korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0.531, p=0.655, p=0.528, p=0.483, p=0.779, p=0.729, p=0.770, p=0.884, p=0.906, p=0.230, p=0.232).

4. kür sonrası doz/VYA ile KH, QT aralığı, QTcB, QTcF, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, JT aralığı ve JTc arasında Spearman korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0.415, p=0.654, p=0.433, p=0.725, p=0.927,

p=0.617, p=0.885, p=0.409, p=0.074). 4. kür sonrası doz/VYA ile QTd ve QTcd arasında Spearman korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.003, p=0.007).

6. kür sonrası doz/VYA ile KH, QT aralığı, QTcB, QTcF, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, JT aralığı ve JTc arasında Spearman korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0.553, p=0.690, p=0.560, p=0.773, p=0.062, p=0.772, p=0.985, p=0.510, p=0.744, p=0.198). 6. kür sonrası doz/VYA ile QTd arasında Spearman korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.032).

Tablo 8. Doz/VYA ile EKG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	KT öncesi		2.Kür sonrası		4.Kür sonrası		6.Kür sonrası	
	DOZ/VYA		DOZ/VYA		DOZ/VYA		DOZ/VYA	
	r	p	r	p	r	p	r	p
KH	0.203 ^x	0.235 ^x	-0.108 ^x	0.531 ^x	0.140 ^x	0.415 ^x	0.102 ^x	0.553 ^x
QT	-0.159 ^x	0.353 ^x	0.077 ^x	0.655 ^x	-0.077 ^x	0.654 ^x	-0.069 ^x	0.690 ^x
QTcB	0.074 ^x	0.668 ^x	0.108 ^x	0.528 ^x	0.134 ^x	0.433 ^x	0.100 ^x	0.560 ^x
QTcF	0.000 ^x	0.999 ^x	0.121 ^x	0.483 ^x	0.061 ^x	0.725 ^x	0.050 ^x	0.773 ^x
QTd	-0.256 ^x	0.132 ^x	-0.049 ^x	0.779 ^x	-0.478 ^x	0.003^x	-0.359 ^x	0.032^x
QTcd	-0.160 ^x	0.350 ^x	-0.060 ^x	0.729 ^x	-0.444 ^x	0.007^x	-0.315 ^x	0.062 ^x
Tp-e	-0.022 ^x	0.898 ^x	0.050 ^x	0.770 ^x	0.016 ^x	0.927 ^x	-0.050 ^x	0.772 ^x
Tp-e/QT	0.135 ^x	0.434 ^x	0.025 ^x	0.884 ^x	0.086 ^x	0.617 ^x	0.003 ^x	0.985 ^x
Tp-e/QTc	-0.089 ^x	0.606 ^x	-0.020 ^x	0.906 ^x	-0.025 ^x	0.885 ^x	-0.113 ^x	0.510 ^x
JT	0.064 ^x	0.713 ^x	0.205 ^x	0.230 ^x	0.142 ^x	0.409 ^x	0.056 ^x	0.744 ^x
JT int	0.236 ^x	0.165 ^x	0.204 ^x	0.232 ^x	0.301 ^x	0.074 ^x	0.220 ^x	0.198 ^x
^x Spearman's rho korelasyonu VYA: Vücut yüzey alanı, KH: Kalp hızı, KT: Kemoterapi, JTc: Düzeltilmiş JT aralığı, QTc: Düzeltilmiş QT aralığı, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, QTcB: Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı, QTcF: Fridericia formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı								

Hastaların başlangıca göre 6 kür KT sonrası EKG parametrelerindeki değişikliğin başlangıca göre tedavi sonunda bakılan GLS'deki yüzde değişim ile ilişkisi spearman korelasyonu ile incelendi. Herhangi bir EKG parametresi ile GLS değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. EKG’de T3-T0 farklarının GLS yüzde değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi

	GLS DEĞİŞİMİ (%)	
	r	p
KH	-0.097 ^x	0.575
QT	0.001 ^x	0.994
QTcB	-0.195 ^x	0.254
QTcF	-0.134 ^x	0.436
QTd	-0.016 ^x	0.927
QTcd	-0.151 ^x	0.380
Tp-e	-0.079 ^x	0.647
Tp-e/QT	-0.022 ^x	0.900
Tp-e/QTc	0.067 ^x	0.700
JT	0.012 ^x	0.944
JT int	-0.218 ^x	0.201
^x Spearman’s rho korelasyonu KH: Kalp hızı, QTcB: Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı QTcF: Fridericia formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, QTc: Düzeltilmiş QT aralığı, JTc: Düzeltilmiş JT aralığı.		

5. TARTIŞMA

Lenfoma sık rastlanan hematolojik bir malignite olup, hem çocukluk çağında hem de yetişkinlerde görülebilmektedir. Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler neticesinde erken tanı ve tedavide başarı oranları artmıştır. Ancak sağkalımın uzamasıyla birlikte tedavide kullanılan KT rejimlerinin olumsuz etkileri daha fazla izlenmektedir. Lenfoma nedeni ile tedavi alan ve tam iyileşme sağlanan hastalarda KT'ye bağlı en ciddi yan etki kardiyotoksisitedir. Çalışmamızda doksorubisine bağlı gelişebilecek kardiyotoksisiteyi EKG repolarizasyon parametrelerini değerlendirerek subklinik aşamada öngörmeyi amaçladık. KT devam ederken özellikle QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ve JTc gibi kolaylıkla takibi yapılabilecek EKG repolarizasyon parametrelerini inceleyerek KT'nin daha düşük dozlarında gelişebilecek kardiyotoksisiteyi belirlemeyi hedefledik.

Lenfoma tedavi protokollerinde sıklıkla tercih edilen ve birinci basamak tedavi rejimlerinde yer alan antrasiklinlerin hem erken hem de geç dönemde kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Kanser tedavisi ile ilişkili kalp nakline kadar gidebilecek KY gelişme riski, kanserin tedavi rejimine karar vermeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, kardiyak yan etkiler ortaya çıkmadan önce yüksek riskli gruplar belirlenerek gerekli önlemlerin alınması ve yaşamı tehdit eden yan etkiler oluşmadan hastalığın tedavi edilmesi önemlidir.

Kardiyotoksisitenin erken tespit edilmesi için KY semptomları ortaya çıkmadan SV fonksiyonlarında azalmayı tanımlamak için ardışık kardiyak görüntüleme yapılması gereklidir. Kardiyak görüntülemelerde sadece SVEF'nin kullanılmasının birçok kısıtlılığı ve dezavantajı vardır. Tekniğe bağlı sonuçların değişken olması ve SVEF'de düşüşün sıklıkla geri dönüşümsüz hasar geliştikten sonra ortaya çıkması bu sebeplerden bazılarıdır. Bu yüzden ESC 2022 kardiyonkoloji kılavuzu GLS'de %15'ten fazla düşüş olmasını kardiyotoksisitenin bir göstergesi olarak kabul etmektedir (14). GLS, subklinik kardiyotoksisitenin tespitinde değerlendirilmesi gereken önemli bir parametredir.

ESC 2022 kardiyonkoloji kılavuzunda antrasiklin KT'si alan hastalarda kardiyovasküler toksisite takibinin hastanın risk durumuna göre belirli kürlerden sonra ve tedavi sonrası EKO ve kardiyak biyobelirteçlerle yapılması gerektiği

vurgulanmakta, EKG ise sadece tedavi öncesi bazal ritmin görülmesi için tavsiye edilmektedir (14). EKG gibi kolay ulaşılabilir ve ucuz bir tetkikin takipte kullanımının önerilmemesi güncel çalışmaların bu alana yönelmesine sebep olmuştur.

Kinoshita ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada doksorubisin KT'si almış 85 lenfoma hastası değerlendirilmiş, kanser tedavisi ile ilişkili SVEF düşüşü görülen 17 hasta ile SVEF düşüşü izlenmeyen 68 hastanın EKG repolarizasyon parametreleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında EKG repolarizasyon parametreleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (101). Ancak bu çalışma sadece SVEF ile kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi ve GLS'nin çalışmaya dahil edilmemesi nedeni ile subklinik kardiyotoksisiteyi tespit etmede yetersiz kalmıştır. Aynı çalışmada doksorubisin tedavisi tamamlandıktan ortalama 346 gün sonra EKG repolarizasyon parametreleri değerlendirilmiştir. Ancak bu süre kardiyotoksisite tespit edilse dahi alınacak önlemler açısından geç kalınma olasılığının yüksek olduğu bir süreçtir. Kinoshita ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda KT devam ederken EKG repolarizasyon parametrelerindeki değişikliği değerlendirdik.

Nousiainen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yüksek doz kümülatif ($>400 \text{ mg/m}^2$) doksorubisin KT'si almış olan 28 yetişkin NHL hastasında QTc ve QTd'de uzama tespit edilmiştir (102). SVEF ile kıyaslama yapılmış ancak subklinik kardiyotoksisitenin saptanması için önerilen strain EKO ile korelasyonu değerlendirilmemiştir. Sadece QTc ve QTd parametreleri incelenmiş, diğer EKG repolarizasyon parametreleri araştırılmamıştır. Çalışmamızda QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, JTc gibi EKG repolarizasyon parametrelerini değerlendirerek yüksek kümülatif dozlarda kardiyotoksisite riski artacağından düşük kümülatif dozlarda kardiyotoksisiteyi erken dönemde tespit etmeyi amaçladık.

Özbay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada meme kanseri nedeniyle doksorubisin KT'si almış 35 hastanın akut dönemde EKG repolarizasyon parametrelerinden QT, QTd ve Tp-e değerlerinde uzamanın meydana geldiği ve bu uzamanın azalmakla birlikte 3. ayda da devam ettiği gözlenmiştir (103). Bu çalışmada tedavi öncesi, ilk doz ve KT'den 3 ay sonraki EKG parametreleri değerlendirilmiş, ancak diğer KT dozlarından sonraki EKG parametreleri incelenmemiştir. Ayrıca GLS ve SVEF değerlendirilmiş, ancak kardiyak biyobelirteç

takibi yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise her 2 doz KT sonrası EKG parametreleri değerlendirilmiş, hastaların hem EKO hem de kardiyak biyobelirteç takibi yapılmıştır. Bunun yanında bu çalışmada meme kanseri hastaları incelendiğinden sadece kadın hastalar değerlendirilmiş miyokart kütlesi daha fazla olan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda ise lenfoma tanısı alan erkek ve kadın hastalar değerlendirilmiştir.

Literatürde ve kılavuzlarda repolarizasyon parametrelerindeki değişikliklerin kardiyotoksisite gelişmemiş, asemptomatik hastalardaki klinik önemine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Subklinik kardiyotoksisitenin güncel çalışmalarda gösterilmiş en önemli belirteçleri GLS ve kardiyak biyokimyasal parametrelerdir (104,105). Çalışmamızda doksorubisin KT'si alan hastalarda meydana gelebilecek kardiyotoksisitenin EKG repolarizasyon parametrelerinin değerlendirilmesi ile daha tedavi esnasında kümülatif doz oluşmadan erken dönemde tespit etmeyi amaçladık. Subklinik kardiyotoksisiteyi hem GLS hem de kardiyak biyobelirteçler ile takip ederek ve bu değerlerin EKG repolarizasyon parametreleri ile ilişkisini inceledik.

Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması 54 ± 16.05 olup, her yaş grubundaki yetişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı eşit olup, her iki cinsiyetteki EKG değişiklikleri incelenmiştir. Birçok antrasiklin çalışması meme kanseri hasta grubunda yapılmış, sadece kadın cinsiyet incelenmek zorunda kalınmıştır. Bu durum kalp kütlesi fazla ve kardiyotoksisite riski daha az olan erkek hasta grubu hakkında yeterli verinin olmamasına sebep olmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 6 kür KT almış olup toplam kümülatif doksorubisin doz ortalaması 237.88 ± 64.81 mg/m² olarak bulunmuştur. İlk ve son KT dozu arasında ortalama 124 gün geçmiştir. Güncel literatürde 250 mg/m² kümülatif doksorubisin dozu kardiyotoksisite açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (14). Hasta grubumuzun %61'i 250 mg/m² üzerinde, kalan hasta grubu ise daha az dozda doksorubisin tedavisi almıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğu 400-500 mg/m² doksorubisin ile yapılmış çalışmalar olup, bu yüksek dozlarda kardiyotoksisite gelişim riski ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma beklenen bir durumdur. Bu nedenle çalışmamızda düşük dozlarda bile gelişebilecek EKG

repolarizasyon parametrelerindeki değişikliğin subklinik kardiyotoksisitenin tespiti açısından daha iyi bir yol gösterici olabileceğini düşündük.

İncelediğimiz EKG kayıtlarında tedavi öncesi dönem ile 6 kr KT tamamlandıktan sonraki dönem arasında değerlendirdiğimiz EKG repolarizasyon parametrelerinden QT aralığı, QTcB, QTcF, QTd, QTcd, Tp-e aralığı, Tp-e/QT, Tp-e/QTc, JT aralığı ve JTc’de uzamanın olduğu ve istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmüştür. Çalışmamızın amaçlarından biri olan subklinik kardiyotoksisitenin daha KT bitmeden erken evrede saptanabilmesi için 2. ve 4. kr KT sonrası EKG kayıtları incelenmiş, bazı parametrelerin farklı aşamalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. QT aralığında KT öncesine göre 4. kr KT sonrası anlamlı değişiklik olduğu ve bunun tedavi sonuna kadar devam ettiği, QTcB ve QTcF de ise her 2 kr KT sonrası bir önceki döneme göre anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. QTd ve QTcd parametreleri değerlendirildiğinde KT ncesi döneme göre 4. kr KT sonrası ve 4. ile 6. kr arasında anlamlı değişikliğin olduğu izlenmiştir. 2. ile 4. kr arasında farklılık yokken, 2. ile 6. kr arasında uzama olduğu görülmüştür.

Tp-e aralığı incelendiğinde her 2 kr KT sonrası bir önceki döneme göre anlamlı uzama olduğu, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc de ise 6. kr KT sonrası KT ncesi, 2. ve 4. kr KT sonrası döneme göre istatistiksel anlamlı değişiklik olduğu izlenmiştir. JT aralığı KT ncesi döneme göre 4. kr KT sonrası uzamış, JTc ise KT ncesi döneme göre 2., 4. ve 6. kr KT sonrası anlamlı değişik göstermiş, 2. kr sonrasına göre 4. ve 6. kr KT sonrası anlamlı farklılık izlenmiştir. Bu sonuçlar, 2. kr KT sonrası JTc, 4. kr KT sonrası QTd ve QTcd, 6. kr KT sonrası ise Tp-e/QT ve Tpe/QTc parametrelerindeki değişikliğin takip edilmesi gerektiğini ve bu değişikliklerin kardiyotoksisite konusunda önemli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda EKO parametreleri açısından tedavi başlangıcına göre 6 kr KT tamamlandığında SVEF değişiminde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Güncel alışmalar SVEF düşüşünün daha nadir ve geç dönemde ortaya çıktığını gösterilmektedir (106). Güncel kılavuzlar bu yüzden subklinik kardiyotoksisite için GLS’yi ön plana çıkarmaktadır. Çalışmamızda da benzer şekilde SVEF etkilenmeden GLS’de azalma görülmüştür. SVEF’de bir değişiklik olmamasına rağmen SV sistol ve diyastol sonu çap ve hacimlerinde anlamlı bir artış izlenmiştir. Bu durum

kardiyotoksisite takibinde sadece SVEF takibinin yeterli olmadığını diğer EKO parametrelerinin de takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bölgesel longitudinal strain değerlendirilmesinde A4B ve A3B pencerelerden elde edilmiş strain parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenirken, A2B pencereden elde edilmiş strain değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum kardiyotoksisitenin kalbin belirli alanlarını diğer alanlarına göre daha erken etkilemeye başladığı, homojen bir etkilenme olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda kardiyak biyobelirteçlerde cTnT ve BNP değerlerinde tedavi başlangıcına göre 6 kür KT tamamlandığında artış izlenmiştir. Her ne kadar bu artış referans sınırları geçmemiş olsa da, artışın olması kardiyak hasarın başladığının göstergesi olabilir. GLS ve kardiyak biyobelirteçlerdeki değişim bize kardiyak hasarın olduğunu ve EKG repolarizasyon parametrelerindeki değişikliğinde bu hasardan kaynaklandığını göstermiştir.

Güncel literatürde kümülatif doksorubisin dozunun 250 mg/m² üzerinde olması kardiyotoksisite açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda 250 mg/m² ve üzeri ile altında kümülatif doksorubisin alanlar arasında EKG repolarizasyon parametrelerinde 6 kür KT ile değişiklik izlenmedi. Bu durum düşük dozlarda alınan doksorubisinin dahi EKG repolarizasyon parametrelerinde değişikliğe neden olabileceğini ve EKG repolarizasyon parametrelerinin subklinik kardiyotoksisiteyi öngördürebileceğini düşündürmektedir.

Kümülatif doksorubisin dozu ile EKG repolarizasyon parametrelerinden QTd ve QTcd'de 4. kür KT sonrası anlamlı değişiklik izlendi. QTd ve QTcd'deki uzamanın doz bağımlı ve artan dozlardan en erken etkilenen parametreler olabileceğini düşündürdü.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezli olması önemli kısıtlılıklardır. Veriler yalnızca hastanemize başvuran hastalardan toplandığından genel popülasyonu temsil etmede yetersiz kalabilir.

Diğer bir kısıtlılık ise hastaların EKG analizlerinin tek kişi tarafından yapılmış olmasıdır. Bu kısıtlılığı en aza indirmek için ECGviewer programında 9 kat büyütülerek hassas ölçüm yapılmıştır. Farklı zamanlarda aynı ölçümler tekrarlanarak bütün ölçümlerin sağlanması yapılmış ve önceki ölçümle farklılık olması halinde üçüncü kez ölçüm tekrarlanarak ortalama değerler tespit edilmiştir.

Ekokardiyografi değerlendirmesinde aynı operatör ve aynı cihaz tercih edilmesi kılavuzlar tarafından önerilen bir durumdur. GLS ölçümleri operatör, cihazın teknik özellikleri ve ekokardiyografik görüntünün kalitesine bağlı olduğundan ölçümlerde hata payını azaltmak için ölçümler 2 defa tekrarlanarak ortalaması alınmıştır. Bu durum da bir diğer kısıtlılığı oluşturmaktadır.

Hastaların tedavisinde doksorubisinin tek başına kullanılamaması, KT rejiminin bir parçası olması ve diğer kullanılan ajanların da EKG verilerinde minimalde olsa değişikliğe sebep olabileceği göz önüne alınmalıdır. Fakat literatürdeki bütün çalışmalarda benzer durum söz konusudur.

7. SONUÇ

Lenfoma her yaş grubunu etkileyebilen ve tedavi ile kür sağlanabilen bir malignitedir. Doksorubisin kür sağlayan tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmasına rağmen kardiyotoksisite yan etkisi nedeniyle her zaman tercih edilmesinden endişe duyulan bir ilaç olmuştur. Çalışmamız doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisitenin subklinik aşamada tespit edilmesi konusunda EKG repolarizasyon parametrelerinin de kullanabileceğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar tedavi sonrası dönemi incelemeye yönelik tasarlanmış olup çalışmamız kürler arasındaki EKG repolarizasyon parametrelerindeki değişimlerini inceleyen literatürdeki ilk çalışma olmuştur. Kanseri tedavisi ilişkili kardiyak hasarın takibinde EKG'nin sadece bazal değerlendirme için değil, EKG ve özellikle repolarizasyon parametrelerinin KT sürecinde yer almasının faydalı olacağı sonucuna varılmıştır. Bu bilgilerin kesinliğini ortaya koymak ve güncel kılavuzlarda yer almasını sağlayabilmek için çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Lenfomaların Genel Hususları: Olay Oranları, Etiyoloji, Tanı, Evreleme ve Primer Ekstranodal Hastalık | Williams Hematology, 10e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2024 Dec 26]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962§ionid=252534035>
2. Yoo KH, Lee H, Suh C. Lymphoma epidemiology in Korea and the real clinical field including the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) trial. *Int J Hematol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Dec 26];107(4):395–404. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-018-2403-9>
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2024 Dec 26];380(9844):848–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835603/>
4. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2024 Dec 26];390(10091):298–310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153383/>
5. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Dec 26];43(4):661–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866584/>
6. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Dec 24];15(1):57. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9097358/>
7. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2024 Dec 23];122(10):3439–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023715/>
8. LENFOMA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU www.thd.org.tr Sürüm 1.4-Ekim 2020. [cited 2024 Dec 28]; Available from: www.thd.org.tr
9. Zahit Bolaman Adnan Menderes Üniversitesi A, Bilim Dalı H, faktörleri R. *HematoLog TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ* 2013: 3■2 486 Anahtar Sözcükler.
10. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. 2023.
11. Hodgkin Olmayan Lenfoma: Türleri, Nedenleri, Belirtileri ve Tedavisi [Internet]. [cited 2024 Dec 28]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15662-non-hodgkin-lymphoma>
12. Horesh N, Horowitz NA. Does Gender Matter in Non-Hodgkin Lymphoma? Differences in Epidemiology, Clinical Behavior, and Therapy. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2014 Oct 29 [cited 2024 Dec 24];5(4):e0038. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4222427/>

13. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Dec 28];15(1):1–11. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01281-9>
14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Dec 28];43(41):4229–361. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
15. van der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS J* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Dec 28];288(21):6095. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8597086/>
16. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, Van Der Pal HJH, Van Dalen EC, et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Dec 28];5(6):864. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6490232/>
17. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long-Term Echocardiographic Outcomes. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2024 Dec 29];30(10):1042. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3341148/>
18. Stone MJ, Sammons CA. Samuel Wilks: the “grand old man” of British medicine. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Jan 1];23(3):263. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2900981/>
19. Kaplan HS. Hodgkin’s disease. 1980 [cited 2025 Jan 1];689. Available from: https://books.google.com/books/about/Hodgkin_s_Disease.html?hl=tr&id=SiM5wH1SJ4oC
20. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* [Internet]. 2011 May 12 [cited 2025 Jan 1];117(19):5019. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3109529/>
21. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jan 1];43(4):661–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866584/>
22. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jan 1];97(11):1478–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26717>
23. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1 [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2025 Jan 1];6(1):1–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0189-6>

24. Hodgkin Lenfoma — Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
25. Med Sci TJ, Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Turkish Journal of Medical Sciences Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. [cited 2025 Jan 1]; Available from: <http://journals.tubitak.gov.tr/medical/>
26. Hodgkin Lenfoma [Internet]. [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://dijitalakademi.turkiyeklinikleri.com/flippage/hematoloji-ozel-arsiv/13-5/tr-index.html#p=14>
27. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Mar 16 [cited 2025 Jan 1];320(11):689–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2537928/>
28. Landgren O, Caporaso NE. New Aspects in Descriptive, Etiologic, and Molecular Epidemiology of Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Oct 1;21(5):825–40.
29. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Jan 2];30(SUPPL. 1):S3–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-003-1154-9>
30. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen C, Rigal-Huguet F, et al. Detection of Epstein-Barr Virus Messenger RNA in Reed-Sternberg Cells of Hodgkin's Disease by In Situ Hybridization With Biotinylated Probes on Specially Processed Modified Acetone Methyl Benzoate Xylene (ModAMeX) Sections. *Blood* [Internet]. 1991 Apr 15 [cited 2025 Jan 2];77(8):1781–6. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/77/8/1781/168618/Detection-of-EpsteinBarr-virus-messenger-RNA-in>
31. King JM, Dobbins T, Keen P, Cornelisse VJ, Stoové M, Nigro SJ, et al. Trends in HIV testing and HIV stage at diagnosis among people newly diagnosed with HIV. *AIDS*. 2024 Oct 1;38(12):1774–82.
32. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2025 Jan 2];127(20):2375–90. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
33. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Jan 3];90(11):1574–83. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619615005509/fulltext>
34. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jan 3];101(1):34–41. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0101/p34.html>
35. Ansell SM, Sundquist Professor in Hematologic GL. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jan 4];99(12):2367–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.27470>

36. 576466.jpg (1800×1152) [Internet]. [cited 2025 Jan 5]. Available from: <https://nci-media.cancer.gov/pdq/media/images/576466.jpg>
37. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jan 8];10(5):1125. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7962816/>
38. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jan 5];49(11):1545–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-019-04529-8>
39. Che Y, Ding X, Xu L, Zhao J, Zhang X, Li N, et al. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jan 1];62(5):61. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10147096/>
40. Editor C, Tefferi A, Ansell S. Hodgkin lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2025 Jan 8];86(10):851–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.22105>
41. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences* 2021, Vol 9, Page 5 [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2025 Jan 9];9(1):5. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/9/1/5/htm>
42. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Jan 9];36(7):1720. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9214472/>
43. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* [Internet]. 2004 Aug 23 [cited 2025 Jan 9];23(38):6524–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322522/>
44. Hodgkin Olmayan Lenfoma — Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
45. De Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer J* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jan 11];26(3):176–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496451/>
46. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Medical Sciences* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2025 Jan 11];9(1):5. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7930980/>
47. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2025 Jan 11];15(11):2069–77. Available from: [/cebp/article/15/11/2069/274998/Malignant-Lymphomas-in-Autoimmunity-and](http://cebp/article/15/11/2069/274998/Malignant-Lymphomas-in-Autoimmunity-and)

48. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2012 Mar [cited 2025 Jan 11];168(3):257–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405461/>
49. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fätkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 11];14(8):1065. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2821596/>
50. Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *J Clin Pathol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2025 Jan 11];60(12):1397–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042696>
51. Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, De Gonzalez AB, Morton LM. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Jan 11];54(8):1691–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23193978/>
52. Krishnan B, Morgan GJ. Non-Hodgkin Lymphoma Secondary to Cancer Chemotherapy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2025 Jan 11];16(3):377–80. Available from: [/cebp/article/16/3/377/260264/Non-Hodgkin-Lymphoma-Secondary-to-Cancer](http://cebp/article/16/3/377/260264/Non-Hodgkin-Lymphoma-Secondary-to-Cancer)
53. Kelly JL, Drake MT, Fredericksen ZS, Asmann YW, Liebow M, Shanafelt TD, et al. Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Jan 11];23(7):1017–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544453/>
54. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004 23:38 [Internet]. 2004 Aug 23 [cited 2025 Jan 12];23(38):6524–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/1207843>
55. Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 12];4(1):10–10. Available from: <https://cco.amegroups.org/article/view/5458/html>
56. Mohseni S, Shojaiepard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools. *Iran J Med Sci* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 12];39(2 Suppl):158. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3993046/>
57. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2025 Jan 12];32(27):3048–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113771/>
58. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jan 12];221–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561685/>

59. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2025 Jan 12];9(2):105–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581/>
60. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Cleto S, Castañeda C, Huerta-Guzmán J, et al. Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma. *Med Oncol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2025 Jan 12];24(1):85–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673816/>
61. Bentham E, Edwardson DW, Narendrula R, Chewchuk S, Mispel-Beyer K, Mapletoft JPJ, et al. Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2025 Jan 12];16(6):412. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5398089/>
62. Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: Mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 12];207(1–2):77–86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1007094214460>
63. Damiani RM, Moura DJ, Viau CM, Caceres RA, Henriques JAP, Saffi J. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. *Arch Toxicol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Dec 28];90(9):2063–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27342245/>
64. Müller I, Niethammer D, Bruchelt G. Anthracycline-derived chemotherapeutics in apoptosis and free radical cytotoxicity (Review). *Int J Mol Med* [Internet]. 1998 [cited 2025 Jan 12];1(2):491–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9852255/>
65. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Jan 14];65(2):157–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278683/>
66. Venkatesan N, Punithavathi D, Arumugam V. Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 14];129(2):231. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1571849/>
67. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* [Internet]. 2005 Dec 13 [cited 2025 Jan 14];112(24):3754–62. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850>
68. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: From the Cardiotoxic Mechanisms to Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007 Mar 1;49(5):330–52.
69. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Jul 1;139:111708.

70. Li H, Wang M, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: An overview from cellular structural perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024 Oct 1;179:117312.
71. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-Induced DNA Damage Mediated by Mammalian DNA Topoisomerase II. *Science* (1979) [Internet]. 1984 Oct 26 [cited 2025 Jan 15];226(4673):466–8. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6093249>
72. Huang J, Wu R, Chen L, Yang Z, Yan D, Li M. Understanding Anthracycline Cardiotoxicity From Mitochondrial Aspect. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Feb 8 [cited 2025 Jan 15];13:811406. Available from: www.frontiersin.org
73. Hanna AD, Lam A, Tham S, Dulhunty AF, Beard NA. Adverse Effects of Doxorubicin and Its Metabolic Product on Cardiac RyR2 and SERCA2A. *Mol Pharmacol*. 2014 Oct 1;86(4):438–49.
74. 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2025 Jan 18];23(12):2629–36. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.12.121>
75. Yi LL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II β -Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. *Cancer Res* [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2025 Jan 18];67(18):8839–46. Available from: [/cancerres/article/67/18/8839/533602/Topoisomerase-II-Mediated-DNA-Double-Strand-Breaks](https://cancerres/article/67/18/8839/533602/Topoisomerase-II-Mediated-DNA-Double-Strand-Breaks)
76. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Jan 18];97(11):2869–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11407>
77. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jan 18];22(11):1945–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1920>
78. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol*. 1992 Jul 1;70(1):73–7.
79. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1993 [cited 2025 Jan 19];11(10):1906–10. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1993.11.10.1906>

80. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: Cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 6;42(3):401–9.
81. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Jan 19];70(1):16. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2909803/>
82. Postema PG, Wilde AA. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2014 May 31 [cited 2025 Jan 19];10(3):287. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4040880/>
83. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* [Internet]. 1952 [cited 2025 Jan 19];6(3):378–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14954534/>
84. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jan 19];6(12):e007724. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5779062/>
85. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1749–66.
86. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol*. 2004 Apr 15;93(8):1017–21.
87. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic Significance of Corrected QT and Corrected JT Interval for Incident Coronary Heart Disease in a General Population Sample Stratified by Presence or Absence of Wide QRS Complex. *Circulation* [Internet]. 2003 Oct 21 [cited 2025 Jan 19];108(16):1985–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000095027.28753.9D>
88. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak – Tend interval and Tpeak – Tend /QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *EP Europace* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2025 Jan 19];12(2):271–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eup357>
89. Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, Antzelevitch C. Epicardial Activation of Left Ventricular Wall Prolongs QT Interval and Transmural Dispersion of Repolarization: Implications for Biventricular Pacing. *Circulation* [Internet]. 2004 May 4 [cited 2025 Jan 19];109(17):2136–42. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000127423.75608.A4>
90. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World Journal of Clinical Cases : WJCC* [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 19];3(8):705. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4539410/>
91. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008 Nov 1;41(6):567–74.

92. Artyeva N V. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 26 [cited 2025 Jan 19];12(9):437. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7509993/>
93. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol*. 2010 Jan 1;43(1):31–9.
94. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 1;11(8):1109–18.
95. Aksakal E, Üniversitesi A, Fakültesi T, Dalı KA, Özet E. Strain / Strain Rate Ekokardiyografi Strain/Strain Rate Echocardiography.
96. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25):2751–68.
97. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jan 22];22(11):1966–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.2017>
98. Cao L, Zhu W, Wagar EA, Meng QH. Biomarkers for monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2017 Feb 17 [cited 2025 Jan 22];54(2):87–101. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2016.1261270>
99. Sparano JA, Brown DL, Wolff AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: The role of troponins and other markers. *Drug Saf* [Internet]. 2002 Nov 21 [cited 2025 Jan 22];25(5):301–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200225050-00001>
100. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2025 Jan 25];18(12):1440–63. Available from: <http://onlinejase.com/article/S0894731705009831/fulltext>
101. Kinoshita T, Onda N, Ohno R, Ikeda T, Sugizaki Y, Ohara H, et al. Activation recovery interval as an electrocardiographic repolarization index to detect doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 30];82(6):473–80. Available from: <http://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914508723001727/fulltext>

102. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, Jantunen E, Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2025 Jan 30];245(4):359–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2796.1999.00480.x>
103. Bağlı A, Değişiklikler EM, Kardiyotoksisiteyi :, Dönemde E, Strain Ö, Belirteçleri ER, et al. Archives Of The Turkish Society Of Cardiology Turkish Society Of Cardiology Official journal of the Anthracycline Chemotherapy-Induced Electro-Mechanical Changes: Strain Echocardiography Combined with Repolarization Parameters on Electrocardiography to Predict Early Cardiotoxicity.
104. Sorodoc V, Sirbu O, Lionte C, Haliga RE, Stoica A, Ceasovschih A, et al. The Value of Troponin as a Biomarker of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Life* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Feb 1];12(8):1183. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9410123/>
105. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Feb 1];15(3):986. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9913863/>
106. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Mar 3];15(3):986. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9913863/>