

## Akut Lösemili Çocuklarda Antrasiklin Kullanımına Bağlı Kardiyotoksitenin Değerlendirilmesi

Evaluation of Anthracycline Related Cardiotoxicity in Pediatric Patients with Acute Leukemia

Burcu Biral<sup>1</sup>, Zühre Kaya<sup>1</sup>, Deniz Oğuz<sup>2</sup>, Ülker Koçak<sup>1</sup>, İdil Yenicesu<sup>1</sup>, Türkiz Gürsel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Akut lösemiden kurtulan çocukların uzun dönem izlemlerindeki en büyük sorun, kemoterapilere bağlı gelişen organ toksisitesidir. Antrasiklin kullanımına bağlı gelişen toksisite en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Biz de kliniğimizde son 10 yılda tanı ve tedavi almış akut lösemili olguların, akut, erken ve geç dönem antrasiklin toksisitesini değerlendirmek için farklı zamanlarda yapılan ekokardiyografik (eko) verilerini inceledik.

**Yöntem:** Çalışmamızda BFM-95 protokolüne göre tedavi edilen 80 ALL'li, MRC-12 protokolüne göre tedavi edilen 21 AML' li olgunun tedavi öncesi (T0) ve tedavi sonrası 3-6. aylar (T1), 6-12. aylar (T2), 12-24. aylar (T3) arası ile 24. ay (T4) sonrası farklı zamanlarda yapılan eko verileri ve risk faktörleri ile 21 sağlıklı kontrolün eko verileri kaydedildi.

**Bulgular:** Tedavi sonrası hiçbir olguda akut dönemde kardiyak toksisite izlenmedi. Tedavi sonrası erken dönemde mitral E/A-velosite (vel), trikuspid E/A-vel değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre azalmaya başladığı, tedavinin 1. yılından sonra mitral E/A-vel, trikuspid E/A-vel, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma parametrelerinde tedavi öncesi ve kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel azalma saptanmıştır (p<0.05). Uzun süreli izlemde toksisite gelişen %10-15 olgunun ise 550mg/m<sup>2</sup> den fazla antrasiklin tedavisi alan ve relaps AML'li olgular olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Araştırmamız, akut lösemili olguların uzun dönem izleminde toksisite evrelemede kullanılan eko'nun halen ilk sırada tercih edilecek ucuz ve noninvaziv bir tetkik olduğuna işaret etmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut lösemi, çocuk, kardiyotoksisite, ekokardiyografi

**Geliş Tarihi:** 17.09.2017

**Kabul Tarihi:** 25.09.2017

### ABSTRACT

**Objective:** The major problem in the long term follow up of children who survive acute leukemia is chemotherapy related organ toxicity. Anthracycline related cardiotoxicity is one of the most important cause of morbidity and mortality for those patients. Therefore, we investigate echocardiographic (echo) data for the detection of acute, early and late anthracycline toxicity in patients with acute leukemia, who were diagnosed and treated in our clinic over the last decade.

**Method:** Echocardiographic data and risk factors of 21 acute myeloid leukemia (AML) patients treated with MRC-12 protocol and 80 acute lymphoid leukemia (ALL) patients treated with BFM-95 protocol were recorded before chemotherapy (T0) and within 3-6 months (T1), 6-12 months (T2), 12-24 months (T3) of treatment and after 24 months (T4) of treatment in our study.

**Results:** We did not observe acute cardiac toxicity in any cases. The values of mitral E/A-velocity (vel) and tricuspid E/A vel were significantly lower in patients with leukemia in T2 than in control (p<0.05). The values of mitral E/A-vel, tricuspid E/A vel, ejection fraction and fractional shortening were significantly lower in patients with leukemia in T3 than in control and in T0 (p<0.05). It has been found that 10-15% of all patients who developed cardiac toxicity on long term follow-up were anthracycline exposure at a dose of more than 550 mg/m<sup>2</sup> and relapsed AML cases.

**Conclusion:** Our study suggests that the standard echocardiographic examination used in the toxicity grading is still cheap and noninvasive test which may be preferred in the first place in the long term follow-up of acute leukemia patients.

**Key Words:** Acute leukemia, children, cardiotoxicity, echocardiography

**Received:** 09.17.2017

**Accepted:** 09.25.2017

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Zühre Kaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye E-posta: zuhrekaya@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.27>

**GİRİŞ**

Çocukluk çağı akut lösemilerinin hastaliksız sağ kalımında izlenen büyük artışta, gelişen hasta bakım hizmetleri ve destek tedavisi yanında çok yüksek dozlarda kombine kemoterapi uygulanmasının önemli rolü vardır (1). Akut lösemiden kurtulan çocukların uzun dönem izlemlerindeki en büyük sorun, uygulanan kemoterapiye bağlı gelişen organ toksisitesidir (2). Özellikle antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyak etkilenme hastalar için en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kemoterapi protokollerinde ilaç yan etkilerinin değerlendirildiği Dünya Sağlık Örgütü toksisite kriterlerine göre kardiyak etkilenme derecelendirmesinde halen konvansiyonel ekokardiyografi (eko) gibi ucuz, ulaşılabilir, noninvaziv ve ventrikül fonksiyonlarını ölçebilen tetkikler kullanılmaktadır (3).

Bu çalışmanın amacı son on yılda tanı alıp kardiyotoksik ilaç içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen AML (akut myeloid lösemi) ve ALL (akut lenfoblastik lösemi)'li çocuklarda farklı zamanlarda kaydedilen ekokardiyografik verilerle kardiyotoksisite sıklığını ve şiddetini değerlendirmektir.

**YÖNTEM**

Kliniğimizde 2006-2016 yılları arasında ALL BFM 95 kemoterapi protokolü ile tedavi edilen 0-18 yaş arası 80 ALL'li çocuk ile AML MRC 12 protokolü ile tedavi edilen 21 AML' li çocuk ve benzer yaş ve cinste 21 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Risk sınıflamasında ALL' li hastalar BFM protokolüne göre 240-300 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin ve 3-5 g/m<sup>2</sup> siklofosfamid almışlardır. AML'li olgular ise MRC-12 protokolüne göre 550 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin ve 500 mg/m<sup>2</sup> amsakrin ile tedavi edilmiştir. Relaps ALL' li olgular ALL-Rez BFM 2002 protokolü risk sınıflamasına göre 70-105 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin veya 24 mg/m<sup>2</sup> idarubisin almışlardır. Relaps AML'li olgular ise FLAG-IDA protokol yanıtına göre 120-150 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin kullanmıştır. Allogeneik kök hücre nakli (allo-KHN) yapılan olgulara nakil tipine göre hazırlık rejiminde 1200-1440cGy total vücut ışınlaması (TBI) yapılmıştır.

Akut lösemili olguların tedavi öncesi (T0), tedavi sonrası 3-6. ay arası (T1), 6-12. ay arası (T2), 12-24. ay arası (T3) ve 24. aydan sonra (T4) farklı zamanlarda yapılan iki boyutlu ve doku Doppler eko verileri kaydedildi. Eko yapıldığı sırada tüm olguların nabız ve tansiyon değerleri yaş grubuna göre normal sınırlardaydı. Kardiyak sistolik fonksiyonları değerlendirmek için ejeksiyon fraksiyon (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) ölçümleri ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için mitral ve trikuspid E/A velosite (vel) (erken ve geç doluş pik velositesi) oranları kaydedildi. Toksikite evrelemesi için Dünya sağlık örgütü kardiyak toksisite kriterleri kullanıldı. Eko verilerinden EF'ye göre toksisite evrelemesi evre 1'de EF'de bazale göre <%20 azalma, evre 2'de bazale göre EF'de >%20 azalma, evre 3'de tedaviyle gerileyen hafif kalp yetmezliği (KY), evre 4'de ağır KY olması, FK'ya göre toksisite evrelemesi evre 1'de %25<FK≤%30, evre 2'de %20<FK≤%25, evre 3'de %15<FK≤%20, evre 4'de FK≤%15 olarak tanımlandı. Asemptomatik veya semptomatik olguların eko'da evre 1-2 toksisitesi subklinik kardiyotoksisite, evre 3-4 toksisitesi ise klinik kardiyotoksisite olarak sınıflandırıldı. Hastalar için risk faktörleri lösemi tipi, relaps durumu, antrasiklin kümülatif dozları (standart ve yüksek risk ALL için 300mg/m<sup>2</sup>, relaps ALL ve AML için 300-550mg/m<sup>2</sup>, relaps AML için 550 mg/m<sup>2</sup> den fazla), pnömoni, sepsis ve anemi gelişen komplike olgular olarak ayrıca değerlendirildi. Çalışma öncesi etik kurul izni alındı.

**İstatistiksel değerlendirme**

Çalışmada elde edilen veriler Windows SPSS 15.0 programında analiz edildi. Kategorik veriler için ki kare testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda sayısal veriler için normal dağılıyorsa Student t testi veya Anova testi; normal dağılıyorsa Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

**BULGULAR**

Çalışmaya alınan 101 lösemili pediatrik olguya toplam 258 eko incelemesi yapılmıştır. Tüm lösemili olgulara tedavi öncesi ve sonrası en az 2 kez eko incelemesi yapılırken daha uzun süreli izlenen 20 hastaya ise ikiden fazla eko incelemesi farklı zamanlarda yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

**Tablo 1.** Olguların klinik özellikleri

	ALL (n:80)	AML (n:21)	Kontrol(n:21)
Yaş (yıl)	12.1±5.3	12.6±7.1	9.1±4.3
Cinsiyet			
Erkek	51 (%64)	14 (%66)	15 (%72)
Kız	29 (%36)	7 (%34)	6 (%28)
Toplam EKO sayısı	205	53	21
Kümülatif antrasiklin dozu (mg/m <sup>2</sup> )	240*	550 *	-
(median-min-max)	(120-460)	(300-700)	
Relaps sayısı	13 (%16)*	8 (%38)*	-
Komplikasyon	26(%34)	9(%58)	

\*p&lt;0.05

Tedavi öncesi ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması: Tedavi öncesi (T0) lösemili olgular ile kontrol grubu eko değerleri karşılaştırıldığında trikuspid E-vel dışında EF, FK, mitral E/A-vel ve trikuspid E/A-vel değerleri arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0.05)(Tablo 2).

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrasiekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol (n:21)	T0 (n:101)	T1 (n:67)	T2 (n:50)	T3 (n:20)	T4 (n:20)
Ejeksiyon fraksiyonu	73.6±4.8	73.1±6.9	72.5±6.9	72.2±6.6	67.7±8.5*¶	73.9±5.6
Fraksiyonel kısalma	42.1±4.5	41.2±6.5	40.2±5.4	41.3±7.4	37.1±7.4*¶	42.1±4.7
Mitral E-velosite	1.23±0.16	1.11±0.22	1.03±0.23*	1.00±0.25*	1.16±0.24	1.10±0.22
Mitral A-velosite	0.67±0.12	0.69±0.20	0.70±0.25	0.70±0.22	0.75±0.16	0.74±0.16
Mitral E/A-velosite	1.90±0.48	1.66±0.40	1.56±0.40	1.52±0.49*	1.52±0.40*¶	1.55±0.26
Trikuspid E-velosite	1.13±0.20	0.87±0.20*	0.86±0.21*	0.90±0.20*	1.04±0.29	1.09±0.60
TrikuspidA-velosite	0.67±0.13	0.57±0.16	0.59±0.18	0.62±0.16	0.65±0.21	0.81±0.62
Trikuspid E/A-velosite	1.70±0.34	1.59±0.44	1.52±0.32	1.52±0.53*	1.47±0.36*¶	1.55±0.96

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:&gt;24. Ay, \*kontrol- T0, kontrol- T1, kontrol- T2, kontrol- T3, ¶: T0 - T3, \* ¶: p&lt;0.05

Tedavi sonrası ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması: Tedavi boyunca tedavi kesimini gerektirecek akut toksisite hiçbir olguda izlenmemiştir. Tedavi sonrası T1 ve T2 zaman dilimi ile tedavi öncesi (T0) EF, FK, mitral E/A-vel, triküspid E/A-vel değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası 3-6. ay arası (T1) mitral E-vel ve triküspid E-vel değerlerinde, 6-12. ay arası (T2) mitral E/A-vel, triküspid E/A-vel, mitral E-vel ve triküspid E-vel değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tedavinin 12-24. ay arasında (T3) değerlendirilen EF, FK, mitral E/A-vel, triküspid E/A-vel değerlerinde tedavi öncesi (T0) ve kontrol grubu EF, FK, mitral E/A-vel, triküspid E/A-vel değerlerine göre istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0.05$ ). T4 zaman diliminde değerlendirilen EF, FK, mitral E/A-vel, triküspid E/A-vel değerlerinde ise tedavi öncesi (T0) ve kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Tedavi zamanına göre olguların risk faktörlerinin dağılımı: Tedavi sonrası farklı zamanlarda eko ile değerlendirilen akut lösemili ve komplike olguların sıklığı Tablo 3'de tanımlanmıştır. Her bir zaman diliminde en yüksek orana sahip olgular değerlendirildiğinde, ALL'li olguların %90'ı T4 zaman diliminde, AML'li ve relaps olguların %50'si T3 zaman diliminde, antrasiklin grubu ilaçları 550mg/m<sup>2</sup> den fazla alan olguların %45'i T3 zaman diliminde ve komplike olguların %45'i T3 zaman diliminde eko ile değerlendirilmiştir. Uzun süreli izlemde T1 ve T2 zaman diliminde %1.4-2 oranında evre 1-2 toksisite izlenirken, T3 zaman diliminde %10 evre 1-2, %15 evre 3-4 toksisite ve T4 zaman diliminde %15 evre 1-2 toksisite izlendiği saptanmıştır. Evre 1-2 toksisite tespit edilen toplam 7 olgunun 2'si komplike ALL, 5'i AML (4 relaps, 1 komplike) dir. Evre 3-4 kardiyotoksisite tespit edilen 3 relaps AML'li olgunun (3/21 (%14.2)) 550 mg/m<sup>2</sup> den fazla antrasiklin aldığı ve sonrasında TBI ile allo-KHN yapıldığı ve nakilden ortalama 23 ay sonra subklinik kardiyomyopati geliştiği saptanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Tedavi zamanına göre olguların risk faktörlerinin dağılımı

	T1 (n:67)	T2 (n:50)	T3 (n:20)	T4 (n:20)
ALL	50(%75)	36(%72)	10(%50)	18(%90)
AML	17(%25)	14(%28)	10(%50)	2(%10)
Relaps oranı	2(%3)	4(%8)	10(%50)	5(%25)
Doz (>550mg/m <sup>2</sup> )	2(%3)	3(%6)	9(%45)	4(%20)
Komplikasyon oranı	12(%18)	11(%22)	9(%45)	3(%15)
Kardiyotoksisite				
Evre 1-2	1(%1.4)	1(%2)	2(%10)	3(%15)
Evre 3-4			3(%15)	

T0:0. ay, T1: 3-6 ay, T2: 6-12 ay, T3: 12-24 ay, T4:>24. ay

Ekokardiyografik olarak kardiyak disfonksiyon tespit edilen olguların değerlendirilmesi: Eko incelemesinde, AML'li olgularda ALL'li olgulara göre 2.1 kat fazla kardiyak disfonksiyon saptanmıştır. Ayrıca antrasiklin grubu ilaçları 550mg/m<sup>2</sup> den fazla alan olguların almayanlara göre eko'da 2.2 kat daha fazla kardiyak disfonksiyonları olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Ekokardiyografik olarak kardiyak disfonksiyon tespit edilen olguların değerlendirilmesi

	Kardiyak disfonksiyon tespit edilen eko sayısı n(%)	Odd Ratio (95CI%)	p
Lösemi tipi			
ALL	55/205(%26)	2.1(1.1-3.9)	0.02
AML	23/53(%43)		
Relaps			
Var	23/62(%37)	-	0.21
Yok	55/196(%28)		
Doz (>550mg/m <sup>2</sup> )			
Var	26/59(%44)	2.2(1.2-4.0)	0.01
Yok	52/199(%26)		
Komplikasyon			
Var	13/52(%25)	-	0.44
Yok	65/206(%31)		

## TARTIŞMA

Bu araştırmada son 10 yılda tanı ve tedavi almış akut lösemili olguların, erken ve geç dönem antrasiklin toksisitesini değerlendirmek için farklı zamanlarda kaydedilen eko verilerini inceledik. Kemoterapi toksisitesi ile ilgili araştırmalarda antrasiklinlerin kardiyotoksisite profili diğer antineoplastik ajanlara göre daha iyi anlaşılmıştır. Bu ajanlar toksisite gelişim zamanına göre akut, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılır (4-7). Akut toksisite, ilaç uygulamasından itibaren bir hafta içinde gelişen toksisite olup ilacın kesilmesi ile geri dönüşlü olan toksisitedir. Çalışmamızda tedavi boyunca ilaç kesimini gerektirecek akut toksisite hiçbir olguda izlenmemiştir. Erken başlangıçlı antrasiklin toksisitesi ise tedavi sonrası ilk yıl içinde gelişen toksisite olup hastalarda subklinik kardiyak değişiklikler izlenebilir. Lösemili olguların da dahil edildiği malignensili çocuk olguların yer aldığı farklı araştırmalarda ilk yıl iki boyutlu eko ve doku Doppler inceleme ile değerlendirilen olgularda düşük ve orta doz antrasiklin dozlarında bile erken dönemde diyastolik fonksiyonların etkilendiği, ilerleyen dönemlerde ise sistolik fonksiyon bozukluklarının da geliştiği bildirilmiştir (8, 9). Literatürdeki araştırmalar çoğunlukla ventrikül sistolik fonksiyonların ölçüldüğü EF ve FK parametrelerinin değerlendirildiği çalışmalardır. Ancak son yıllarda diyastolik fonksiyon belirteçleri olan mitral E-vel, triküspid E-vel, mitral A-vel, triküspid A-vel, mitral E/A ve triküspid E/A oranlarının değerlendirildiği araştırmalarda artış dikkati çekmiştir (6-9). Sağ ventrikülün kompleks bir biçime sahip olması ve geometrik hesaplamaların zorluğu nedeniyle diyastolik fonksiyonların önceden çok değerlendirilmediği ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunu değerlendiren parametrelerin antrasikline ikincil kardiyotoksisiteye işaret ettiği gösterilmiştir. Araştırmamızdaki akut lösemili olgularda ilaç kesimini gerektirecek akut toksisite izlenmesi de tedavinin 3-6. ayında 1 olguda evre 1 toksisite izlenirken 3. aydan sonra öncelikle diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın başladığı ilk yıldan sonra sistolik fonksiyonlarda da bozulmanın geliştiği tespit edilmiştir.

Geç başlangıçlı antrasiklin toksisitesi en sık görülen komplikasyon olup tedavi tamamlandıktan bir yıl sonra gelişir ve geri dönüşsüzdür. Akut lösemi tanısından itibaren ilk yılda farklı zamanlarda uygulanan antrasiklinlerin kardiyomyositlerde oluşturduğu hasar sonucu sol ventrikül duvar kalınlığında artış ve kontraktilesinde azalma izlenmektedir. Bu azalmayı kompanze etmek için sol ventriküle gelişen dilatasyon sonucu zaman içinde dilate kardiyomyopati gelişir (5, 10, 11). Ancak erişkinden farklı olarak çocuğun hızlı büyümesi nedeni ile kalpteki hipertrofinin veya büyümenin yetersiz kalması nedeni ile çocuklarda ileri dönemde restriktif kardiyomyopati de görülebilir (11). Çocukluk çağı kanserli olguların tedavi sonrası 30 yıllık uzun süreli izlemlerinin değerlendirildiği anket çalışmasında olguların %33'ünü oluşturan lösemi olgularında 2,6 ile 4,2 kat kardiyak komplikasyonların geliştiği tespit edilmiştir (2). Benzer şekilde araştırmamızda AML ve 550 mg/m<sup>2</sup> den fazla antrasiklin kullanan olguların eko bulgularında 2.2 kat fazla bozukluk olduğu saptanmıştır. Sadece akut lösemili 324 pediatrik olgunun uzun süreli izlendiği bir başka araştırmada %1,5 oranında KKY ve %0,3 oranında kardiyomyopati geliştiği bildirilmiştir (11). Araştırmamızda da evre 3-4 kardiyotoksisite tespit edilen 3 relaps AML li olgunun (3/101 (%2.9)) 550 mg/m<sup>2</sup> den fazla antrasiklin aldığı ve sonrasında TBI ile allo-KHN yapıldığı ve nakilden ortalama 23 ay sonra kardiyomyopati geliştiği saptanmıştır.

Uzun süreli izlemde değerlendirilen olgu sayısı az olmasına karşılık tüm olgularda hem sistolik hem de diyastolik değerlerin en düşük olduğu dönemin izlemin 1-2. yılı arasında olduğu tespit edilmiştir. Temming ve arkadaşları MRC protokolü ile tedavi edilen 124 AML'li çocuk olguda retrospektif olarak antrasiklin toksisitesini değerlendirmişler (12). Subklinik kardiyotoksisitenin hem erken hem de geç dönemde özellikle relaps olgularında %13,7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Semptomatik olup eko'da sistolik fonksiyonların bozulduğu ve kardiyomyopati gelişen olgularda geç dönem kardiyotoksisite ise %17,4 oranında saptanmıştır (12). Araştırmamızda toksisite saptanan olguların %80 si AML, %20 si ALL li olgular olup erken ve geç dönemde asemptomatik evre 1 ve 2 subklinik toksisite % 1.4-15 oranında geç dönemde evre 3-4 toksisite ise %15 oranında tespit edilmiştir.

Antrasiklin tedavisi almış akut lösemili çocuk olguların uzun süreli izleminde eko verilerinin incelendiği araştırmamızda akut toksisite için hassas olduğu gösterilen ileri görüntüleme yöntemleri ve kardiyak belirteçler kullanılmaması, farklı zamanlarda değerlendirilen olguların zamana göre homojen dağılımı çalışmamızı kısıtlayan en önemli nedenlerdir.

Buna karşılık araştırmamızda akut dönemde hiçbir olguda toksisite izlenmeyişi ancak erken dönemde ortaya çıkan hafif diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilk yıldan sonra sistol ve diyastolik kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın tüm olguların %10-15 de saptanması antrasiklin tedavisi almış olguların uzun süreli izlemde kardiyak komplikasyonlar açısından ucuz ve noninvaziv bir tetkik olan eko ile yakın izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia—experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29:130-40.
2. Mulrooney, DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339: b4606.
3. Zito C, Longobardo L, Cadeddu C, Monte I, Novo G, Dell'Oglio S et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: role of echocardiography. *J Cardiovasc Med* 2016;17:e35-44.
4. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525-33.
5. Rathe M, Carlsen NL, Oxhoj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:663-7.
6. Bayram C, Cetin I, Tavil B, et al. Evaluation of cardiotoxicity by tissue Doppler imaging in childhood leukemia survivors treated with low dose anthracycline. *Pediatr Cardiol* 2015;36:862-6
7. Kocabaş A, Kardelen F, Ertug H, et al. Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles. *Pediatr Cardiol* 2014;35:82-8.
8. Ganame J, Claus P, Eyskens B, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 2007;99:974-7.
9. Agha H, Shalaby L, Attia W, et al. Early ventricular dysfunction after anthracycline chemotherapy in children. *Pediatr Cardiol* 2016;37:537-44.
10. Abosoudah, Ibraheem, Greenberg ML, Ness KK, et al. Echocardiographic surveillance for asymptomatic late-onset anthracycline cardiomyopathy in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:467-72.
11. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr* 2009;48:601-8.
12. Temming P, Qureshi A, Hardt J, et al. Prevalence and predictors of anthracycline cardiotoxicity in children treated for acute myeloid leukaemia: retrospective cohort study in a single centre in the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:625-30.