

Antrasiklin ile tedavi edilen yaşayan asemptomatik çocuklarda uzun dönemde gelişebilecek kardiyotoksisitenin erken tanısında dobutamin stres ekokardiyografinin yeri

The role of dobutamine stress echocardiography in early diagnosis of cardiac toxicity in long-term survivors of asymptomatic children treated with anthracycline

Ayşe Yıldırım, F. Sedef Tunaoğlu, Faruk Güçlü Pınarlı*, Mustafa İlhan**, Aynur Oğuz*, Ceyda Karadeniz*, Rana Olguntürk, Deniz Oğuz, Serdar Kula

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi, *Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, ve **Halk Sağlığı Anabilim Dalları, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çocukluk çağında antrasiklin tedavisi almış asemptomatik hastalarda, geç dönemde çıkma olasılığı kardiyotoksisiteyi, klinik olarak bulgu vermeden; dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) ile açığa çıkarmak, etkili ve güvenilir dobutamin dozunu saptamaktır.

Yöntemler: Bu çalışmada antrasiklin tedavisi almış, yakınması olmayan yaş ortalaması 18.4±3.2 yıl, kümülatif antrasiklin dozu 282.1±125.9mg/m² ve en son antrasiklin dozundan sonra geçen süre ortalama 10.2±2.2 yıl olan 20 asemptomatik hasta (14 erkek, 6 kız) ve yaş ortalaması 19.2±4.0 yıl olan 18 sağlıklı gönüllü olgu incelenmiştir. Bu çalışma kesitsel vaka- kontrollü olarak yapılmış, hasta ve kontrol grup randevuları sırasında değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu başlangıçta ve 5, 10, 15, 20µ/kg/dk dobutamin infüzyonları sırasında, ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirme, gruplar arası fark analizi için Mann-Whitney U testi, her grupta tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ve Bonferroni posthoc düzeltmeleri yapılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna göre, anlamlı hemodinamik değişiklikler 15 µ/kg/dk dobutamin dozunda ortaya çıkmıştır. Hasta grupta, başlangıçta kontrol grubuna göre sadece izovolümik relaksasyon ve kontraksiyon zamanı değerlerinde uzama saptanmasına karşın, dobutamin infüzyonu ile ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma, sol ventrikül arka duvar kalınlığı yüzdesi (LVADK%), sol ventrikül sistol sonu duvar gerginliği (ESS), interventriküler septum sistolik kalınlık, sol ventrikül diyastolik çap, sol ventrikül sistolik çap, mitral akselerasyon (AT) ve deselerasyon zamanı değerlerinde, kontrol grubuna göre farklar açığa çıkarılmıştır (p<0.05). Test sonunda gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde en büyük değişikliklerin LVADK%, ESS ve AT ölçümlerinde olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Geç antrasiklin kardiyotoksisitesini açığa çıkarmada, DSE etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Ekokardiyografik değerlendirmenin sadece istirahat ve 20µ/kg/dk dozunda yapılması yeterli bulunmuştur. Geç kardiyotoksisitenin erken tanısında LVADK%, AT ve ESS ölçümlerinin standart ekokardiyografik ölçümler arasında yer alması, yol gösterici olacaktır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 154-62*)

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, dobutamin stres ekokardiyografi, geç kardiyotoksisite, antrasiklin

ABSTRACT

Objective: Long-term survivors of asymptomatic children treated with anthracycline may have cardiac toxicity without clinical findings. The subclinical cardiac toxicity could be evaluated by dobutamine stress echocardiography (DSE) with exploring effective and safe doses of dobutamine.

Methods: Twenty asymptomatic survivors (mean age: 19.2±4.0 years) treated with cumulative dose of 282.1±125.9 mg/m² of anthracycline were compared with 18 age-matched healthy volunteers. Total time completed this treatment was 10.2±2.2 years. This was a cross-sectional case-controlled study and patient and control groups were evaluated at the time of routine appointments. Echocardiographic studies were performed before and after each dobutamine infusion of 5, 10, 15, 20µg/kg/min. Statistical analysis: Mann-Whitney U test was used to evaluate the difference between the groups. ANOVA for repeated measurements test was used to compare each measurement of control and patients groups and Bonferroni posthoc test was used for correction.

Results: Hemodynamic changes are observed at the dobutamine doses of 15µg/kg/min in the patient group. Before dobutamine infusion in the patient group only isovolumic relaxation and contraction times values were prolonged comparing to the control group. After the infusion of dobutamine ejection fraction, shortening fraction, left ventricular posterior wall thickening (%LVPWt), end-systolic wall stress (ESS),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Yıldırım, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 216 459 44 40/10 36 Faks: +90 216 456 63 21 E-posta: ayildirimmd@yahoo.com

Accepted/Kabul Tarihi: 13.01.2010

©Telif Hakkı 2010 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2010 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.042

interventricular septum systolic thickening, left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters, mitral acceleration (AT) and deceleration times values were deteriorated in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$ for all). The highest differences between the groups were observed in the %LVPWt, ESS and AT values at the end of test.

Conclusion: The DSE is an effective and safe method to demonstrate the late anthracycline cardiotoxicity. Echocardiographic evaluation should be made at rest and dobutamine dose of 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. In the early diagnosis of late cardiac toxicity; assessment of %LVPWt, AT and ESS values in addition to standard echocardiographic examination could be the guidance for early diagnosis of late cardiac toxicity.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 154-62*)

Key words: Childhood cancer, dobutamine stress echocardiography, late cardiotoxicity, anthracycline

Giriş

Antrasiklin grubu antineoplastik antibiyotiklerden olan dokso-rubisinin 1960'larda keşfedilmesinin ardından, kanser tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Kanser tedavisi ile yaşam oranları %30'lardan %70'lere yükseltilmiş olmasına karşın, bu ilaçların kardiyak yan etkileri, kullanımlarını sınırlamaktadır (1, 2). Kardiyotoksikite akut (tedaviden hemen sonraki saatler), subakut (tedaviden sonraki günler ya da haftalar içinde olup, 30 haftaya kadar uzayabilmektedir) ve geç dönemde (tedavi tamamlandıktan yıllar sonra: 1- 20 yıl) ortaya çıkmaktadır. Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokart kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenlerini oluşturmaktadır (3-5).

Kardiyotoksik etki, klinik ya da subklinik olarak ortaya çıkabilmektedir; klinik olarak ortaya çıktığında, hasta kalp yetmezliği bulgularını göstermektedir. Subklinik kardiyotoksikite, hastada klinik ya da laboratuvar olarak; kalp yetmezliği ya da kardiyomyopati bulguları görülmeden, ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk saptanmasıdır. Antrasiklin kardiyotoksikitesinde, fraksiyonel kısalma (FK) < %28- %30 ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %50-55 ventrikül fonksiyonlarında bozulma, FK: %30-34 EF: %55-59 değerleri, sınırdaki sol ventrikül fonksiyonları olarak kabul edilmektedir (6-8). Subklinik kardiyotoksikite, ekokardiyografik anormal bulgu olarak tanımlandığında, sıklığı %57'ye kadar arttığı bildirilmiştir (6). Subklinik kardiyotoksikite erken tanısında birçok ekokardiyografik parametreler kullanılmıştır. Sol ventrikül sistol sonu duvar gerginliği (LVESS)'de artma, sistolde ventrikül duvar kalınlığında inceltme ve ventrikül kavitesinde genişleme, izovolümik relaksasyon zamanı (IRT)'nda ve dekselerasyon zamanı (DT)'nda uzama gibi değişiklikler bildirilmiştir (8-11).

Dinlenme sırasında yapılan ekokardiyografik ölçümler, kardiyotoksikitenin erken tanısında yetersiz kalmaktadır. Morfolojik hasar kritik bir noktaya ulaşmadıkça, EF'de kayda değer bir azalma olmamakta ve bu noktadan sonra fonksiyonel kötüleşme hızla gerçekleşmektedir (12-14). Dinlenme sırasında belirgin olmayan kardiyak bozukluklar, egzersiz ile açığa çıkarılabilmekte ve stres ekokardiyografisi (EKO) ile egzersize verilen fizyolojik yanıtın, bozulma derecesi saptanabilmektedir (12). Stres EKO çalışmalarında egzersiz ile sol atriyum ve sol ventrikül sistolik çaplarında genişleme, EF'de azalma, ESS'de artma, dobutamin infüzyonu ile; FK'da azalma, sol ventrikül (LV) sistol sonu duvar gerginliği (ESS)'de artma, IRT'de uzama, mitral erken ve geç doluş doruk hızlarının oranı (E/A)'nda azalma gibi değişiklikler açığa çıkarılmıştır (10, 15, 16). Ayrıca istirahatta var olan değişikliklerin dobutamin infüzyonu ile belirginleştiği gösterilmiştir: ESS'de artma ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı yüzdesi

(LVADK)'nde azalma (10, 16). Şimdiye kadar yapılan subklinik kardiyotoksikite değerlendirme çalışmalarında, çeşitli ekokardiyografik ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. Ancak hiç birisi geç kardiyotoksikitenin erken tanısında yeterince yol gösterici olamamıştır. Ayrıca stres EKO çalışmalarında, dobutamin çeşitli doz ve sürelerde kullanılmış, fakat infüzyon doz ve süresi ile ilgili henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda antrasiklin kemoterapisi alınmış, kür sağlanmış ve hiçbir yakınması bulunmayan hastalarda gizli kardiyotoksikiteyi açığa çıkarmak amacı ile dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) uygulanmıştır.

Antrasiklin tedavisi almış kanserli hastalarda kardiyotoksikite göz ardı edilemeyecek kadar fazla görülmekte; kardiyotoksikite tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması, kesin etkilerinin olmaması ve en son tedavi seçeneğinin kalp nakli olması nedeni ile hastaların bu aşamaya gelmeden kardiyak fonksiyon bozukluklarının erken tanısı, gerekli önlemlerin alınması açısından yaşamsal önem taşımaktadır. Bu çalışma, antrasiklin geç kardiyotoksikitesini klinik olarak bulgu vermeden saptamada stres ekokardiyografinin yerini belirlemek; bozuklukları açığa çıkarmada etkin ve güvenilir dobutamin dozunu saptamak amacı ile yapılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmada kanser nedeni ile antrasiklin tedavisi almış, 20 asemptomatik hasta ve 18 sağlıklı, gönüllü kontrol olgu kesitsel-vaka kontrollü olarak incelenmiş, olgular rutin poliklinik randevuları sırasında değerlendirilmiştir.

Antrasiklin tedavisi alan 14 erkek ve 6 kız hastanın yaşları 18.4±3.2 (medyan: 18; 13-26) yıl, boyları 167.1±6.4 (medyan: 167; 152-180) cm ve vücut ağırlıkları 63.7±9.5 (medyan: 60.5; 48-80) kg idi.

Kontrol grubunu, pediatrik kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve yapılan kardiyak değerlendirme sonucunda normal bulunan 18 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur. Kontrol grubu 14 erkek ve 4 kız sağlıklı olgunun yaşları 19.2±4.0 (medyan: 18.5; 14-26) yıl, boyları 168.8±7.8 (medyan: 169.5; 159-186) cm ve vücut ağırlıkları 62.5±14.0 (medyan: 59; 41-87) kg idi.

Kümülatif antrasiklin dozu 281.1±125.9 (medyan: 300; 90-480) mg/m², en son antrasiklin dozundan sonra geçen süre ortalama 10.2±2.2 (7-14) yıldır. Hastaların tanı ve tedavi anındaki yaş ortalaması 7±3.8 (medyan: 6; 5-15) yıldır. Hastalar antrasiklin tedavilerini 6 saatlik infüzyonlar şeklinde almışlardır. Sadece bir hasta da akut dönemde gelişen kardiyotoksikite saptanmış (ekokardiyografide: LV sistolik ve diastolik çaplarda artma) izlemde kardiyotoksikitenin gerilediği görülmüştür.

Dobutamin stres ekokardiyografi yapılacak bireyler ve ailelerine işlem öncesi yapılacak test ile ilgili bilgi verilmiş, onamlar alındıktan sonra teste başlanmıştır. Tüm katılımcılara çabuk

yorulma, çarpıntı, bayılma, nefes almakta güçlük çekme yakınmalarının olup olmadığı sorulmuş ve efor kapasiteleri (kaç katlı merdiven çıktıkları, kaç saat yürüyebildikleri) değerlendirilmiştir. Efor kapasitesi düşük ya da yakınmaları olan katılımcılar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışma için Etik Kuruldan onay alınmıştır (Onay No:16.06.2006-202).

Dobutamin stres ekokardiyografi protokolü

Onbeş dakika dinlenmenin ardından başlangıç değerlerini oluşturacak olan ekokardiyografi kayıtları alınmış, sol brakial venden intravenöz yolla 5µg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyona başlanmıştır. Kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ölçümleri alınmış sorun olmaması ve semptom oluşmaması durumunda doz 10 (D10), 15 (D15) ve 20 (D20) µg/kg/dk'ya çıkarılmış ve kayıtlar her doz artırımında yinelenmiştir. Kayıtlar infüzyondan 5 dakika sonra alınmıştır. Değerlendirme ve ölçümler test bitiminde alınan kayıtlar üzerinden yapılmıştır. Testin başlangıcından dobutamin infüzyonu durdurulduktan 30 dakika sonrasına kadar kalp hızı, elektrokardiyogram ve O₂ saturasyonu monitorize edilmiş, 3 dakika aralıklarla kan basınç ölçümleri alınmıştır. Aritmi, hastanın kendini kötü hissetmesi, ani kan basıncı değişiklikleri oluşması durumunda test sonlandırılmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin saptanması anlamlı hemodinamik değişiklikler olarak ifade edilmiştir.

Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirmeler General Electric marka Vivid 3 Pro ekokardiyografi cihazı (GE, USA) ile 3MHz transdüser kullanılarak yapılmıştır. Transtorasik ekokardiyografi hastalara yatar durumda, görüntü kalitesi kötü olanlarda ise sol yana çevrilerek; parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 2 boşluk ve apikal 4 boşluk görüntülemelerden elde edilmiştir. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, DSE değerlendirmeleri dobutamin infüzyonundan önce ve sonra birbirini izleyen 3 görüntü üzerinden aynı çalışmacılar tarafından yapılmıştır. Sol ventrikül diyastolik (LVÇD) ve sistolik (LVÇS) çapları, interventriküler septum sistolik kalınlık (IVSSK) ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine göre yapılmıştır (17). Sol ventrikül arka duvar kalınlığı yüzdesi (LVADK%): %[(sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık-sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık)/ sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık] formülüne göre hesaplanmıştır (10, 17, 18).

Doppler ekokardiyografide triküspit ve mitral akımlarının erken ve geç doluş hızları, akselerasyon zamanı (AT), deselerasyon zamanı (DT), IRT ve izovölümik kontraksiyon zamanı (ICT) ölçümleri yapılmıştır. Nishimura ve ark.nın (18) yöntemine göre mitral doruk E (erken dolum) ve A (geç dolum) hızları ölçülmüş, Grossman ve ark.nın (19) metoduna göre de ESS ölçümleri yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler Windows SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA) bilgisayar programına yüklenmiş, niceliksel değişkenler ortalama ± SS, medyan, niteliksel değişkenler fre-

kans dağılımı ve yüzde ile verilmiştir. Gruplar arası fark analizi için Mann-Whitney U testi, her bir grup için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ve Bonferroni posthoc düzeltmeleri yapılmıştır. Tanı anındaki yaş ve kümülatif antrasiklin dozu ile ekokardiyografik ölçümler (sistolik ve diyastolik fonksiyon ölçümleri) arasındaki korelasyonlar için de Spearman nonparametrik korelasyon testi kullanılmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, tanı, kümülatif antrasiklin dozu ve son antrasiklin dozundan sonra geçen süre Tablo 1'de görülmektedir.

Hemodinamik ölçümler

Hasta ve kontrol gruplarının başlangıç ve dobutamin infüzyonları sırasındaki kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri Tablo 2'de verilmiştir. Her iki grubun sistolik kan basınç başlangıç D5, D10, D15 ve D20 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001). Her iki grubun değerlerinde D5'ten (p<0.05) itibaren artış izlenmiş, kontrol grubunda başlangıç ve D10 değerleri farka neden olurken, hasta grubunda başlangıç, D10 ve D15 değerleri farka neden olmuştur. Gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Diyastolik kan basıncı ölçümünde, her iki grubun başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.01, p=0.03). Hasta grupta D15'ten (p<0.05) itibaren artış, kontrol grubunda D10'dan (p<0.05) itibaren artış saptanmış, gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Her iki grubun kalp hızı ölçümlerinde başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 (p=0.0001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, kontrol grubunun tüm ölçümleri bu farka neden olurken, hasta grubun D10, D15 ve D20 değerlerindeki yükseklik, farka neden olmuştur. Dobutamin infüzyonu sırasında hasta grubunda anlamlı hemodinamik değişiklikler 15 µg/kg/dk dobutamin dozunda ortaya çıkmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında test sırasında kan basıncı ve kalp hızı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamasına karşın, başlangıca göre test sonunda kalp hızında kontrol grubunda %90'lık, hasta grubunda ise %71.2'lik artış saptanmıştır (Tablo 2).

Ekokardiyografi

Sistolik fonksiyonlar: Hasta ve kontrol grubunun başlangıç ve dobutamin infüzyonları sırasındaki sol ventrikül sistolik fonksiyonları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Hasta grubun EF değerlerinde başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamasına karşın, kontrol grubun EF başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.003). Bu fark başlangıç EF değerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Hasta grubun EF değerleri kontrol grubuna göre D10 (p=0.003) ve D20'de (p=0.018) düşük bulunmuştur. Her iki grubun FK başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşın, hasta grubun EF değerleri kontrol grubuna göre D5 (p=0.23), D10 (p=0.007) ve D20'de (p=0.027) düşük bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

No	Cinsiyet	Yaş, yıl	Boy, cm	Kilo, kg	Tanı	Antrasiklin	Kümülatif antrasiklin	*Süre, yıl	Mediyastinal radyoterapi, cGY
						Adı	Doz, mg/m ²		
1	K	20	152	48	Hodgkin Lenfoma	Dokso	150	10	
2	E	24	171	72	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	350	7	
3	E	19	171	61	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso+Epi	50+40	13	
4	E	18	172	74	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	200	14	
5	E	21	176	64	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	300	10	
6	E	15	160	74	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	150	12	
7	E	17	165	53	Wilms Tümörü	Dokso	480	13	
8	K	18	165	50	Anjiyosarkom	Dokso	360	10	
9	K	15	157	58	Wilms Tümörü	Dokso	300	12	
10	E	15	167	67	Hepatoblastom	Dokso	480	7	
11	E	18	164	57	Hodgkin Lenfoma	Dokso	240	7	
12	E	17	168	59	Rabdomiyosarkom	Epi	450	7	
13	E	17	163	60	Wilms Tümörü	Dokso	420	7	
14	K	26	10	69	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	300	10	
15	E	13	165	60	Ganglionöroblastom	Dokso	180	8	
16	E	21	180	80	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	300	10	
17	E	20	169	60	Hodgkin Lenfoma	Dokso	200	13	
18	E	16	173	80	Hodgkin Lenfoma	Dokso	100	7	2000
19	K	19	161	56	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	240	9	
20	K	18	155	45	Hodgkin dışı Lenfoma	Dokso	287	11	

*- en son antrasiklin dozundan sonra geçen süre
Dokso - doksorubisin, Epi - epirubisin, E - erkek, K - kız

Tablo 2. Stres ekokardiyografi sırasında kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri

Değişkenler	Başlangıç	D5	D10	D15	D20	F**	p**	% Δ
Sistolik kan basıncı, mmHg								
Hasta*	111.5±10.7 ^a	125.1±15.4	138.1±17.1 ^a	146.3±13.1 ^a	148.8±14.1	92.8	0.001	33.4
Kontrol	112.7±10.4 ^a	126.0±11.0	139.0±14.7 ^a	146.0±14.0	149.5±17.2	102.0	0.001	32.6
Diyastolik kan basıncı, mmHg								
Hasta*	66.2±8.9	67.3±9.9	70.3±6.7	73.2±7.05 ^a	73.8±10.7 ^a	16.0	0.03	11.4
Kontrol	66.3±6.5	66.9±9.8	73.0±11.0 ^a	72.0±10.0 ^a	73.9±11.6 ^a	18.3	0.01	11.4
Kalp hızı, vuru/dakika								
Hasta*	71.9±13.4	78.6±18.6	92.6±17.7 ^a	108.8±21.5 ^a	125.1±18.9 ^a	43.4	0.001	71.2
Kontrol	73.0±11.4 ^a	81.0±11.2 ^a	93.0±12.0 ^a	113.0±15.0 ^a	138.7±11.8 ^a	67.5	0.001	90.0

Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur

* gruplar arası fark analizi Mann Whitney U test: , Başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 için p>0.05

** grup içi fark analizi - tekrarlayan ölçümler ANOVA testi

^agrup içi Bonferroni ile düzeltilmiş fark analizi (p<0.05) , %Δ - başlangıç ve D20 arasındaki farkın yüzdesi

Hasta grubun ESS ölçümlerinde başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamış, kontrol grubunun başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.005). Bu fark başlangıç değerinin yüksek D20 değerinin ise düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Hasta grubun ESS değerleri, kontrol grubuna göre D10'dan (p<0.05) itibaren yüksek bulunmuştur.

Hasta grubun LVADK% değerlerinde başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamış, kontrol grubunun başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001). Bu fark D20 değerindeki yükseklikten kaynaklanmaktadır. Hasta grubun LVADK% değeri kontrol grubuna göre D20'de (p=0.003) düşük bulunmuştur. Hasta grubun IVSSK değerlerinde başlangıç ve dobutamin dozları ara-

Tablo 3. Stres ekokardiyografi sırasında sol ventrikül sistolik fonksiyonları

Değişkenler	Başlangıç	D5	D10	D15	D20	F**	p**	%Δ
EF, %								
Hasta	69.6±4.3	72.9±7.2	71.6±9.4	74.9±7.0	73.4±9.1	11.2	0.06	2.5
Kontrol	71.0±6.5 ^a	78.0±8.0	78.2±5.6	77.2±5.5	78.7±5.8	17.7	0.01	10.8
p *	>0.05	>0.05	0.003	>0.05	0.018			
FK, %								
Hasta	38.9±3.2	42.1±6.5	42.2±7.7	43.5±7.8	43.9±8.7	6.1	0.07	7.7
Kontrol	40.1±6.1	46.2±5.4	46.2±4.6	45.9±2.5	47.8±5.8	18.1	0.003	19.2
p *	>0.05	0.04	0.04	>0.05	0.03			
ESS, g/cm ²								
Hasta	46.6±13	50.5±19.7	45.7±12.5	44.4±12.8	43.5±18.3	3.4	0.06	-6.6
Kontrol	38.0±9.5 ^a	35.0±9.2	32.3±9.5	33.1±8.2	27.2±8.5 ^a	14.9	0.005	-28.4
p *	>0.05	>0.05	0.001	0.005	0.001			
LVADK, %								
Hasta	45.2±18.8	51.9±20	53.7±17.9	51.6±12.6	50.9±16.8	25.8	0.07	12.6
Kontrol	56.2±16	59.2±20	62.2±18.4	65.4±17.9	69.6±12.2 ^a	5.8	0.001	23.8
p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.003			
IVSSK, mm								
Hasta	1.4±0.21	1.5±0.3	1.4±0.2	1.4±0.2	1.4±0.2	6.1	0.06	0
Kontrol	1.4±0.24	1.5±0.3	1.5±0.2	1.5±0.3	1.6±0.2 ^a	15.5	0.04	6.6
p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.025			
LVÇD, mm								
Hasta	4.1±0.6	4.3±0.7	4.3±0.7	4.3±0.6	4.3±0.5	1.8	0.06	4.8
Kontrol	4.2±0.4	4.1±0.4	4.0±0.4	4.0±0.5	3.9±0.4 ^a	23.7	0.001	-4.8
p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.04			
LVÇS, mm								
Hasta	2.6±0.4	2.5±0.5	2.6±0.5	2.6±0.7	2.5±0.6	2.9	0.06	-3.8
Kontrol	2.5±0.3 ^a	2.3±0.6	2.2±0.3	2.2±0.3	1.9±0.4 ^a	33.9	0.001	-20.0
p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.01			
Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur * gruplar arası fark analizi - Mann Whitney U testi ** grup içi fark analizi - tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ^a grup içi Bonferroni ile düzeltilmiş fark analizi (p<0.05) %Δ - başlangıç ve D20 arasındaki farkın yüzdesi EF - ejeksiyon fraksiyonu, ESS - sistol sonu duvar gerginliği, FK - fraksiyonel kısalma, LVADK% - sol ventrikül arka duvar kalınlığı yüzdesi, LVÇS - sol ventrikül sistol sonu çapı, LVÇD - sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVSSK - interventriküler septum sistolik kalınlık								

sında fark bulunmamış, kontrol grubunda D20 değerinde (p=0.04) artma saptanmıştır. Hasta grubun IVSSK değeri kontrol grubuna göre D20'de (p=0.025) düşük bulunmuştur.

Hasta grubun LVÇD değerlerinde başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamış, kontrol grubun başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001). Bu fark LVÇD D20'deki düşüklükten kaynaklanmaktadır. Hasta grubun LVÇD değeri, kontrol grubuna göre D20'de (p=0.04) yüksek bulunmuştur. Hasta grubun LVÇS değerlerinde başlangıçta göre dobutamin dozları arasında fark bulunmamış, kontrol grubunun başlangıç, D5, D10, D15 ve D20

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001). Bu fark başlangıç değerindeki yükseklik, D20 değerindeki düşüklükten kaynaklanmaktadır. Hasta grubun LVÇS değerleri kontrol grubuna göre D20'de (p=0.01) yüksek bulunmuştur. Sistolik fonksiyonlarda başlangıçta göre test sonunda en büyük fark hasta grubunda LVADK%, kontrol grubunda ESS'de; gruplar arasında en büyük fark yine ESS'de saptanmıştır (Tablo 3).

Diyastolik fonksiyonlar: Hasta ve kontrol grubunun başlangıç ve dobutamin infüzyonları sırasındaki diyastolik fonksiyon ölçümleri Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Stres ekokardiyografi sırasında diyastolik fonksiyon ölçümleri

Değişkenler	Grup	Başlangıç	D5	D10	D15	D20	**F	**p	% Δ
ME, m/sn	Hasta	1.1±0.2 ^a	1.2±0.2	1.3±0.2	1.3±0.2	1.3±0.2	22.7	0.001	27.2
	Kontrol	1.1±0.1 ^a	1.2±0.2	1.3±1.7	1.3±0.2	1.4±0.1	30.5	0.001	27.2
	p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			
MA, m/sn	Hasta	0.6±0.0 ^a	0.7±0.21	0.7±0.1	0.8±0.2	0.9±0.3 ^a	29.4	0.0001	42.8
	Kontrol	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1 ^a	1.0±0.1 ^a	27.8	0.0001	42.8
	p *	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05			
M E/A	Hasta	1.6±0.3	1.7±0.4	1.6±0.3	1.5±0.4	1.5±0.4	4.4	0.0001	-11.7
	Kontrol	1.6±0.3	1.7±0.3	1.6±0.2	1.5±0.2	1.5±0.2	23.2	0.0001	-6.25
	p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			
AT, ms	Hasta	61.7±17.6	63.9±18.5	62.8±15.0	58.0±13.0	56.0±18.0	4.9	0.06	-8.9
	Kontrol	61±15.0	56±13.0	53.0±15.0	53.0±10	47.0±10.3	9.3	0.06	-22.9
	p *	p>0.05	p>0.05	p=0.001	p>0.05	p=0.024			
DT, ms	Hasta	104.0±27.0	102.1±39.6	99.7±35.0	84.1±28.0	82.8±29.6	8.5	0.06	-32.9
	Kontrol	93.0±21.0	91.0±23.0	76.0±28.0	64.0±14.6 ^a	63.0±16.0 ^a	27.1	0.0001	-31.1
	p *	>0.05	>0.05	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
TE, m/sn	Hasta	0.8±0.2	0.8±0.2	0.9±0.2	1.0±0.3 ^a	1.0±0.2 ^a	32.3	0.003	37.5
	Kontrol	0.8±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1 ^a	1.0±0.1 ^a	1.2±0.2 ^a	33.7	0.002	23.3
	p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			
TA, m/sn	Hasta	0.5±0.2 ^a	0.6±0.2	0.7±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2 ^a	9.0	0.0001	33.3
	Kontrol	0.5±0.1 ^a	0.6±0.2 ^a	0.8±0.1	0.9±0.3	0.8±0.3	25.2	0.0001	33.3
	p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			
TE/A	Hasta	1.5±0.7	1.4±0.3	1.3±0.4	1.2±0.4 ^a	1.2±0.3 ^a	22.8	0.0001	-25
	Kontrol	1.4±0.2	1.4±0.3	1.4±0.3	1.2±0.3 ^a	1.3±0.3 ^a	25.8	0.0001	-7.1
	p *	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			
ICT, ms	Hasta	49.8±8.8	52.8±12.5	56.6±12.3	48.7±12.7	41.1±15.8 ^a	16.2	0.003	-16.3
	Kontrol	39.0±9.11	39.0±9.4	37.2±9.5	32.0±11.5	32.2±15.5 ^a	11.9	0.022	-17.9
	p *	0.004	0.002	<0.0001	0.002	<0.0001			
IRT, ms	Hasta	56.1±12.8	63.2±15.1	59.1±14.8	51.2±13.6	52.2±9.0	10.5	0.032	-7.1
	Kontrol	39.0±7.5	42.0±8.1	42.2±10.4	35.5±7.4	30.5±6.5 ^a	17.0	0.002	-21.7
	p *	<0.0001	<0.0001	0.002	<0.0001	<0.0001			

Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur

* gruplar arası fark analizi - Mann Whitney U testi

** grup içi fark analizi - tekrarlayan ölçümler ANOVA testi

^agrup içi Bonferroni ile düzeltilmiş fark analizi (p<0.05)

%Δ - başlangıç ve D20 arasındaki farkın yüzdesi

AT - Akselerasyon zamanı, DT - deselerasyon zamanı, ICT - izovolümik kontraksiyon zamanı, ME - mitral erken dolun hızı, MA - mitral geç dolun hızı, IRT - izovolümik relaksasyon zamanı,

TA - triküspit geç dolun hızı, TE - triküspit erken dolun hızı

Her iki grubun mitral E başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001). Her iki gruptaki bu fark başlangıç değerindeki düşüklükten kaynaklanmaktadır. Gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Her iki grubun mitral A başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.0001). Kontrol grubunda fark D15 ve D20 değerlerindeki yükseklikten kaynaklanırken, hasta grubunda bu farka, başlangıç

değerindeki düşüklük ve D20 değerindeki yükseklik neden olmaktadır. Gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Mitral E/A değerlerinde, gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde, başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamıştır.

Her iki grubun AT değerlerinde başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamasına karşın, hasta grubunun AT değerlerinde kontrol grubuna göre D10 (p=0.001) ve D20'de (p=0.024) uzama saptanmıştır. Hasta grubunun DT değerlerinde

başlangıç ve dobutamin dozları arasında fark bulunmamasına karşın, kontrol grubunun başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Bu farka D15 ve D20'deki düşüklük (kısalma) neden olmuştur. Hasta grubunun DT değerlerinde kontrol grubuna göre D10'dan ($p<0.05$) itibaren uzama saptanmıştır.

Her iki grubunun triküspit E başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$, $p=0.003$). Bu fark kontrol grubunda D10, D15 ve D20 değerlerindeki yükseklikten, hasta grubunda D15 ve D20 değerlerindeki yükseklikten kaynaklanmaktadır. Gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Her iki grubun triküspit A başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Kontrol grubunda bu fark başlangıç ve D5 değerlerindeki düşüklük, hasta grubunda bu farka başlangıç değerindeki düşüklük ve D20 değerindeki yükseklik neden olmuştur. Gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Her iki grup triküspit E/A başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Her iki grupta da bu fark, D15 ve D20 değerlerindeki düşüklükten kaynaklanmaktadır. Gruplar arasında test boyunca fark bulunmamıştır. Her iki grubun ICT başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). Her iki grupta bu farka D20'deki düşüklük neden olmuştur. Hasta grubun başlangıç ve dobutamin infüzyonları sırasındaki ICT değerleri kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubun IRT değerinde başlangıç ve dobutamin dozları arasında değişiklik saptanmamış, kontrol grubu IRT başlangıç, D5, D10, D15 ve D20 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$). Bu farka D20 değerindeki düşüklük (kısalma) neden olmuştur. Hasta grubun IRT değerleri başlangıç ve dobutamin infüzyonları sırasında kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Test sonunda başlangıca göre gruplar arasında en büyük fark AT'de izlenmiş; hasta grupta %9.9'luk kısalma saptanırken, kontrol grubunda bu kısalma %22.9 değerine ulaşmıştır. Her iki grupta da diyastolik fonksiyonlarda, başlangıca göre en fazla artış, mitral A'da (%42.8'lik artış) saptanmıştır (Tablo 4).

Tanı anındaki yaş ve kümülatif antrasiklin dozu ile ekokardiyografik ölçümler arasındaki korelasyonlar

Tanı anındaki yaş ve kümülatif antrasiklin dozu ile Tablo 3 ve 4'te verilen ekokardiyografik ölçümler arasında sadece mitral E ve LVADK% arasında korelasyon bulunmuştur. Tanı anındaki yaş ile mitral E ölçümleri arasında negatif korelasyon izlenmiştir (tanı anındaki yaş arttıkça mitral E'de azalma saptanmıştır, $r=-0.59$, $p=0.01$). Kümülatif antrasiklin dozu ile LVADK% arasında da negatif korelasyon bulunmuştur (kümülatif antrasiklin dozu arttıkça LVADK%'sinde azalma saptanmıştır, $r=-0.67$, $p=0.02$).

Yan etki

Sadece kontrol grubundaki bir katılımcıda $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dobutamin infüzyonu sırasında (ani kan basıncı yüksekliği) izlenmiştir. Aritmi ya da kan basıncı düşüklüğü gibi yan etkiler hiçbir olguda gözlenmemiştir.

Tartışma

Sonuçlarımıza göre, dobutamin $15\text{mcg}/\text{kg}/\text{dk}$ dozu, kalp hızında ve kan basıncında yeterli artış sağlamıştır. Kanserli hastalar normal EF ve FK'ya sahip olmalarına karşın, strese verilen kardiyak yanıtta EF ve FK'yi sağlıklı bireylerin arttırdığı kadar arttırmamıştır. Hasta grubun ESS ölçümünde, D10'dan, LVÇD, LVÇS, IVSKK ve LVADK% ölçümlerinde D20'den itibaren kontrol grubuna göre farklar açığa çıkarılmıştır. Başlangıçta sadece hasta grubun IRT ve ICT ölçümlerinde kontrol grubuna göre farklar saptanmasına karşın, D10'dan itibaren AT ve DT ölçümlerinde de farklar açığa çıkarılmıştır.

Antrasiklinler, kanser tedavisinde yaklaşık 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir (6). Bu nedenle kür sağlanmış hastalarda ileride gelişebilecek kardiyotoksistenin erken tanısı ve önlenmesi; hastaların yaşam kalitesini arttırmak, meslek seçimlerinde ve yaşamlarını planlamalarında yardımcı olmak açısından önem taşımaktadır.

Dobutamin $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda kalp hızını arttırmadan, EF ve FK'yi artırarak kardiyak atım volümünde artış sağlamakta ve vasküler etki oluşmadan kan basıncını arttırmaktadır. Kalp hızı artışı ve vasküler etki $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ üzerindeki dozlarda görülmekte, $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ve üzerindeki dozlarda kalp hızı artışına bağlı olarak miyokardın oksijen tüketimi ve kan basıncı artmaktadır. Bu durum strese verilen yanıtın ve kardiyak rezervin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (12, 20).

Çalışmaların çoğunda hemodinamik değişiklikler, dobutamin infüzyonunun $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda gerçekleşmiştir (10, 12, 16, 21). Çalışmamızda anlamlı hemodinamik değişiklikler hasta grubunda $15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, kontrol grubunda $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarından itibaren izlenmeye başlamıştır. Hasta grubunda dobutamin yanıtının, kontrol grubuna göre daha geç olmasının nedeni kardiyak etkilenim sonucu strese verilen yanıtın yetersiz kalmasıyla açıklanmıştır.

Hamada ve ark.'nın (12) antrasiklin tedavisi almayan (N) ve kümülatif antrasiklin tedavisini $>400\text{mg}/\text{m}^2$ (H) ve $>200\text{mg}/\text{m}^2$ (M) dozlarında alan kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada; test sonunda kalp hızında N grubunda %92.0, H grubunda %73.4 ve M grubunda %90.0'lık, sistolik kan basıncında N grubunda %55.0'lik, H grubunda %38.7 ve M grubunda %55.0'lik artış saptanmıştır. Çalışmamızda medyan kümülatif antrasiklin dozu $300\text{mg}/\text{m}^2$ olup, sistolik kan basıncında hasta grubunda %33.4'lik, kontrol grubunda %32.6'lik; diyastolik kan basıncında ise, her iki grupta %11.4'lük; kalp hızında hasta grubunda %71.2'lik ve kontrol grubunda %90.0'lik artış sağlanmıştır. Kalp hızında hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha az artış saptanmasının nedeni kardiyak etkilenim sonucu strese verilen yanıtın yetersizliğidir. Hamada ve ark.'nın (12) $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dobutamin dozunda elde ettikleri hemodinamik artış değerleri ile çalışmamızda $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda elde edilen değerlerin birbirlerine yakın olduğu görülmektedir.

Dobutamin stres EKO kardiyak fonksiyonların ve rezervin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (10, 12). Klewer ve ark.'nın çalışmasında FK'da dobutamin infüzyonu ile birlikte azalma saptanırken, diğer çalışmalarda EF ve FK'da dobutamin infüzyonu sırasında belirgin değişiklik izlenmemiştir (10, 16, 22).

Çalışmamızda başlangıçta EF, FK, ESS, LVÇD, LVÇS, IVSSK ve LVADK%'de hasta grup ile kontrol grubu arasında fark bulunmasına karşın test sonunda hasta grubun sistolik fonksiyonlarında kontrol grubuna göre farklar açığa çıkarılmıştır. Hastalar normal EF ve FK'ya sahip olmalarına karşın, strese verilen kardiyak yanıtta EF ve FK'yı sağlıklı bireyler kadar arttıramamakta ve strese verilen sistolik yanıtta geri kalmaktadırlar.

Antrasiklin dozu arttıkça sistolik fonksiyonlarda bozulma ve FK'da azalma gösterilmiştir (23). Çalışmamızda antrasiklin kümülatif dozu ile EF ve FK arasında bir ilişki bulunmamış; ancak testin sonunda kümülatif antrasiklin dozu ile LVADK% arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Sağlıklı bireyler, strese sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septum kalınlıklarını artırarak yanıt vermektedir. Tedavi almış kanserli hastalar, dinlenme sırasında normal duvar kalınlıklarına sahip olsalar bile, stres sırasında beklenen artışın görülmemesi gizli kardiyotoksititeyi göstermektedir (23). Klewer ve ark. (10) antrasiklin tedavisi alan ve yakınması olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada, dobutamin infüzyonuna en belirgin yanıtın sol ventrikül arka duvar kalınlığı yüzdesindeki azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda LVADK% ve IVSSK ölçümlerinde, başlangıçta gruplar arasında belirgin değişiklik görülmemiş, ancak D20'de hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmıştır. Test sonunda başlangıca göre, en büyük fark hasta grubunda LVADK% olmuş; hasta grupta %12.6'lık artış saptanırken, kontrol grubunda %23.8'lik artış saptanmıştır. Dobutamin stres EKO ile antrasiklin kardiyotoksitesisi sonucu gelişen miyosit kaybı nedeni ile ve LVADK% ve IVS sistolik kalınlığında oluşan saklı azalma 20µg/kg/dk dobutamin dozunda açığa çıkartılmıştır. Stres arttıkça sol ventrikül diyastolik çapında (4.1cm'den 4.3cm'ye) artma, kontrol grubunda ise (4.2 cm'den 3.9 cm'ye) azalma saptanmış; bu fark 20µg/kg/dk dobutamin dozunda belirginleşmiştir. Sol ventrikül sistolik çapında stres EKO sırasında, hasta grubunun değerlerinde belirgin değişikliğin olmadığı (2.6 cm'den 2.5 cm'ye değiştiği), kontrol grubunda ise stres arttıkça LVÇS'nin (2.5 cm'den 1.9 cm'ye) azaldığı bulunmuştur. Hasta grubunun LVÇS ölçümlerinde stres arttıkça, kontrol grubuna göre artış izlenmiştir. Gruplar arası sistolik ve diyastolik ventrikül çaplarında izlenen bu fark, hasta grupta stres sırasında sol ventrikülün kasılmasının yetersiz ve ventrikül içinde kalan volümün fazla olması ile açıklanmıştır.

Antrasiklin tedavisi alan hastalarda gelişen geç kardiyotoksitide; sol ventrikül kasılmasında azalma, sol ventrikül duvar kalınlığında inceme ve sol ventrikül ESS'sinde artmanın olduğu, bunların sonucunda ventriküler fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (16). De Wolf ve ark.'nın (20) çalışmasında da antrasiklin kardiyotoksitesisi nedeni ile LVADK%'de oluşan azalmanın ESS'de artışa neden olduğu, bu durumun da sistolik fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Hamada ve ark.'nın (12) yüksek (400 mg/m²) ve orta (200 mg/ m²) dozlarda antrasiklin tedavisi alan ve antrasiklin kemoterapisi dışında kemoterapi alan hastalarda yaptıkları çalışmada, yüksek doz antrasiklin tedavisi olan hastalarda başlangıç ESS değerlerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu ve düşük doz dobutamin infüzyonu sırasında (5µg/kg/dk) LVADK%'nin diğer gruplara göre düşük olduğu saptanmıştır. Dobutamin dozu arttıkça, orta antrasiklin dozlarında bile ESS değerlerinde yükseklik ve LVADK'da

azalma izlenmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da LVADK%'nin; 20µg/kg/dk dobutamin infüzyonunda kümülatif antrasiklin dozu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Test sonunda gruplar arasındaki en büyük farkın ESS'de olduğu bulunmuştur.

Antrasiklin kardiyotoksitesisinde sistolik fonksiyonlar bozulmadan diyastolik fonksiyonlarda bozulma görülebilmektedir. Marchandise ve ark.'nın (25) çalışmasında, saklı kardiyotoksitite tanısı alan hastaların, sistolik fonksiyonlarının normal olmasına karşın, sol ventrikül dolusunda bozukluk olduğu (E ve E/A değerlerinde azalma) gösterilmiştir. Aynı çalışmada antrasiklin nedeni ile oluşan ilerleyici miyokardiyal hasar sonucu ventrikülde relaksasyon geliştiği düşünülmüştür (25). Çalışmamızda diyastolik fonksiyon ölçümlerinde, mitral ve triküspit dolum hızlarında, (E, A ve E/A değerlerinde) stres EKO sırasında gruplar arasında belirgin fark izlenmemiştir. Her iki grupta dobutaminin inotropik etkisi ile artan dobutamin dozlarında, kalp hızı artışına bağlı olarak gelişen kan akım hızındaki artış sonucu, LV dolum değerlerinde daha belirgin olmak üzere RV dolum değerlerinde de artış izlenmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi, Klewer ve ark.'nın (10) çalışmasında da LV dolum değerlerinde bozulma saptanmamıştır.

Çalışmamızda, kontrol grubunda kalp hızında test sonunda %90.0'lık artış sağlanmış ve mitral AT ve DT değerlerinde de kısalma saptanmıştır. Hasta grubunda ise kalp hızında %71.2'lik artış sağlanmış, ancak mitral AT ve DT değerlerinde belirgin değişiklik görülmemiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, mitral AT ve DT değerlerinde uzama saptanmış olmasının nedeni, hasta grubunun kalp hızını kontrol grubu kadar arttıramaması olabileceği gibi, ventrikülün gevşeme (relaksasyon) sorunu olduğunu da akla getirmiştir. Test sonunda gruplar arasında en büyük fark AT'de saptanmış, hasta grupta AT 61'dan 56 msn'ye, kontrol grubunda 61 dan 47 msn'ye kısaldığı bulunmuş ve gruplar arasında belirgin fark izlenmiştir.

Sağlıklı bireylerde dobutamin infüzyonu, kalp hızını artırarak IRT ve ICT değerlerinde kısaltmaya ve LV sistolik ve diyastolik fonksiyon ölçümlerinde artışa neden olmaktadır (16, 26). Antrasiklin kardiyotoksitesisinde ise miyokarttaki fibrotik değişiklikler ya da kalsiyum ve ATP metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda ventrikül gevşemesinde sorun olmakta ve beklenen aksine, IRT'de uzama görülmektedir (8, 16, 27). Çalışmamızda hasta grubunun ICT ve IRT değerleri test boyunca kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur. Bu sonuçlar hasta grubunda ventrikülün kasılmaya başlama (kontraksiyon) ve gevşeme (relaksasyon) sorunu olduğunu düşündürmüştür. Antrasiklin tedavisi alan hasta grubunda, ventrikül dolum hızlarında henüz bozulma olmadan ve kalp hızı değerlerinde de gruplar arasında fark bulunmamasına karşın, IRT, ICT, AT ve DT değerlerindeki kontrol grubuna göre saptanan uzama kardiyotoksitesinin erken göstergesidir. Bu sonucun antrasiklin toksitesisi nedeni ile gelişen miyosit kaybı ve enerji oluşturmasındaki yetersizlik ile açığa çıktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda dobutaminin 20mcg/kg/dk dozuna çıkılana kadar geçen sürede sadece 3 hastada kısa süreli hafif bulantı hissi gözlenmiştir. Hiçbir katılımcıda kan basıncında düşme ya da aritmi görülmemiştir. Kontrol grubunda sadece bir katılımcıda 5mcg/kg/dk dobutamin infüzyonunun 5. dakikasında baş ağrısı ve yüzde karıncalanma hissi oluşmuş ve kan basıncında ani artış gözlenmiştir. Kan basıncındaki ani artışın nedeni olarak, dobuta-

mine verilen aşırı adrenerjik yanıt düşünülmüştür. Sonuçlarımıza göre hasta grubunda anlamlı hemodinamik değişikliklerin her iki grupta 15mcg/kg/dk dobutamin dozunda başlamasına karşın, yan etki nedeni ile infüzyona düşük dozlarda (5mcg/kg/dk) başlanması ve sorun gözlenmemesi durumunda dozun artırılması uygun bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlamaları

Çalışmanın en önemli eksikliği hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Geç kardiyotoksitenin değerlendirildiği bu çalışmaya, en son antrasiklin dozunu 7 yıl önce almış hastalar seçilmiş, bu nedenle hasta sayısı 20 ile sınırlı kalmıştır. Diğer bir en önemli eksiklik ise, ekokardiyografik ölçümlere yansıyan bu değişikliklerin kliniğe nasıl ve ne zaman yansiyacağına hala bilinmemesidir. Bu nedenle, bu hastaların yakınması olmasa bile ekokardiyografik açıdan uzun dönem izlemleri gerekmektedir.

Sonuç

Dobutamin 15µg/kg/dk dozu kalp hızında ve kan basıncında yeterli artış sağlamaktadır. Yan etki nedeni ile dobutamin infüzyonuna 5µg/kg/dk dozunda başlanması, semptom oluşmaması durumunda dozun yavaş yavaş artırılması, ekokardiyografik değerlendirmenin sadece başlangıç ve 20µg/kg/dk dozunda yapılması yeterli olacaktır. Ekokardiyografik kayıtlar alınıp, görüntü değerlendirme ve ölçümlerin infüzyon bitiminde yapılması, infüzyon süresinin kılmasını ve yan etkilerin en aza indirilmesini sağlayacaktır. Test sonunda en büyük değişikliklerin LVADK%, AT ve ESS ölçümlerinde olduğu saptanmıştır; bu nedenle LVADK%, AT ve ESS ölçümlerinin geç kardiyotoksitenin erken tanısında standart ekokardiyografik parametreler arasında yer almaları erken tanıda yol gösterici olacaktır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Bleyer W. The impact of childhood cancer on the US and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 355-67.
- Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002; 95: 1767-72.
- Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chemistry* 2001; 8: 1649-60.
- Otomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycin - induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *Int J Cardiol* 2007; 117: 6-15.
- Zucchi R, Danesi R. Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem* 2003; 3: 151-71.
- Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004; 351: 120-1.
- Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin P. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995; 73: 340-50.
- Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 690-6.
- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003; 97: 1991-8.
- Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 394-401.
- Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004; 90: 1214-6.
- Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine -stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Pediatrics International* 2006; 48: 313-20.
- Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose effect and structure function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 102: 709-18.
- Hui L, Leung MP, Ha SY, Chau AK, Cheung YF. Early detection of left ventricular dysfunction in patients with beta thalassemia major by dobutamine stress echocardiography. *Heart* 2003; 89: 669-70.
- Guimaraes-Filho F, Tan D, Braga J, Rodrigues A, Waib P, Matsubara B. Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated with low doses of anthracyclines. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1303-6.
- Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V, Novotny J, Michalek J. The evaluation of left ventricular function in childhood cancer survivors by pharmacological stress echocardiography. *Neoplasma* 2003; 50: 191-7.
- Shan DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurement. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
- Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1998; 64: 181-204.
- Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56-64.
- De Wolf D, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D, et al. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Res* 1993; 39: 504-12.
- Lanzarini L, Bossi G, Laudisa ML, Klersy C, Arico M. Lack of clinically significant cardiac dysfunction during intermediate dobutamine doses in long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Am Heart J* 2000; 140: 315-23.
- Lenk MK, Zeybek C, Okutan V, Özcan O, Gökçay E. Detection of early anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer with dobutamine stress echocardiography. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 373-83.
- Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: A prospective study. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 252-63.
- Sorensen K, Levitt G, Bull C, Chessells J, Sullivan I. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1997; 15: 61-8.
- Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity; interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1998; 118: 92-8.
- Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Effect of dobutamine on a Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 613-7.
- Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 62-9.