

# Akut Antrasiklin Kardiyotoksitesinin Kalp Hızı Değişkenliği Analizi ve 24 Saatlik Holter Monitorizasyonu ile İncelenmesi

Fatih DİLEK\*, Aygün DİNDAR\*\*, Ahmet Kaya BİLGE\*\*\*, Kemal NİŞLİ\*\*,  
Rukiye Eker ÖMEROĞLU\*\*

**Akut Antrasiklin Kardiyotoksitesinin Kalp Hızı Değişkenliği Analizi ve 24 Saatlik Holter Monitorizasyonu ile İncelenmesi**

**Amaç:** Antrasiklinler çocukluk çağının birçok malignitesinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötiklerdir. Fakat bu etkili ilaçlar akut ve kronik kardiyotoksisteye neden olabilmektedirler. Biz bu çalışmada, akut antrasiklin kardiyotoksitesini kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi ve 24 saat holter monitorizasyonu yöntemleri ile araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** On beş akut lenfoblastik lösemi tanılı çocuğa antrasiklin tedavisi alacakları gün öncesinde ve antrasiklin infüzyonu aldıkları gün 24 saatlik holter monitorizasyonu uygulandı. On beş sağlıklı çocuk kontrol grubuna dâhil edildi ve bu gruba da bir kez 24 saatlik holter monitorizasyonu uygulandı. KHD'nin parametreleri gece ve gündüz saatleri için ayrı ayrı hesaplandı ve izlenen aritmiler saatlik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta grubunun tedavi öncesi kayıtlarında; gece saatlerinde ortalama sıklık süresi (NN), iki NN intervali arasında 50 milisaniyeden fazla değişim gösterenlerin sayısının toplam NN intervali sayısına oranı (pNN50) ve yüksek frekans alanındaki güç (HF) / düşük frekans alanındaki güç (LF) oranlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. Tedavi alınan günün gece kayıtlarında HF/LF oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Holter monitorizasyonu sonuçlarında ise tedavi alınan günde supraventriküler ve ventriküler ektopi sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı. Ayrıca antrasiklin infüzyonu sırasında hastaların ventriküler ektopi sayıları anlamlı oranda yükseldi ve hastaların %20'sinde ventriküler taşikardi atağı izlendi.

**Sonuç:** KHD analizi sonuçlarımız kronik antrasiklin kardiyotoksitesi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Fakat bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Antrasiklin infüzyonu ciddi aritmileri tetikleyebilir, bu yüzden en azından ilacın infüzyonu sırasında kardiyak monitorizasyon uygulanmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Antrasiklin, kardiyotoksite, kalp hızı değişkenliği, holter, aritmi

Çocuk Dergisi 2018;18(1):29-38

**Investigation of Acute Anthracycline Cardiotoxicity through Analysis of Heart Rate Variability and 24- Hour Holter Monitoring**

**Objection:** Anthracyclines are chemotherapeutics that are widely used in childhood malignancies. However, these effective drugs can cause acute and chronic cardiotoxicity. In this study, we aimed to investigate acute anthracycline cardiotoxicity using heart rate variability (HRV) analysis and 24-hour Holter monitoring methods.

**Material and Method:** Fifteen children with acute lymphoblastic leukemia underwent 24-hour Holter monitoring on the day before the anthracycline treatment and during the day of anthracycline infusion. Fifteen healthy children were included in the control group and this group underwent 24- hour Holter monitoring only once. HRV parameters were calculated separately for night and day time and observed arrhythmias were assessed on an hourly basis.

**Results:** In pre-treatment records of the patient group; average cycle time (NN), rate of adjacent NN intervals count differing by more than 50 millisecond to total NN intervals count (pNN50) and power in the high frequency range (HF) / power in the low frequency range (LF) ratios during the night were significantly lower than healthy controls. In addition, on the day of anthracycline treatment HF / LF ratio during the night was significantly lower compared to the control group. According to the results of the Holter monitorization; the number of supraventricular and ventricular ectopic beats were significantly increased compared to the control group on the day of anthracycline treatment. Besides, number of ventricular ectopic beats in patients increased significantly during anthracycline infusion, and ventricular tachycardia was detected in 20% of patients.

**Conclusion:** Our results are consistent with the results of the HRV analysis studies conducted on chronic anthracycline cardiotoxicity. However, further studies are needed in this regard. Anthracycline infusion may trigger serious arrhythmias, so we believe that it would be beneficial to perform cardiac monitoring at least during infusion of the drug.

**Keywords:** Anthracycline, cardiotoxicity, heart rate variability, holter, arrhythmia

J Child 2018;18(1):29-38

**Alındığı tarih:** 18.01.2018

**Kabul tarihi:** 30.05.2018

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

\*\*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

\*\*\*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Fatih Dilek, Telsiz Mah. Manolya Sok. No: 13 D.3 Zeytinburnu 34020 İstanbul

**e-posta:** drfatihdilek@yahoo.com

## GİRİŞ

Kanser çocukluk çağında görece olarak ender karşılaşılan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 19 yaş öncesi kanser prevalansı: 100.000'de 18.7 olarak bildirilmektedir<sup>(1)</sup>. Bu oran kabaca her 300

çocuktan 1'inin 20 yaş öncesi kanser tanısı alacağı anlamına gelmektedir (1). Neyse ki 1977 yılında %61 olan 5 yıllık sağ kalım oranları, 2010 yılı itibari ile %83.6'ya kadar yükseltilebilmiştir <sup>(1)</sup>. Şüphesiz ki tedavi alanındaki birçok gelişme yanında modern kemoterapi uygulamalarının da bu başarıda katkısı büyüktür.

Antrasiklin grubu kemoterapötikler (daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin, mitoksantron) çocukluk çağıının hem solid hem de hematolojik malignitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kanser tanısı alan çocuklarının %60'ının tedavi protokollerinde bu etkili kemoterapötikler yer almaktadır <sup>(2)</sup>. Ne yazık ki antrasiklinlerin kullanımını sınırlayan en önemli yan etkileri kardiyotoksisitedir. Antrasiklinler; reaktif oksijen radikalleri oluşturarak, apoptozisi indükleyerek, DNA hasarı oluşturarak ve protein sentezini engelleyerek kalp fonksiyonlarını ve yapısını bozmaktadırlar <sup>(3)</sup>. Antrasiklin kardiyotoksitesi klinik görünümüne göre üç kategoride ele alınır. Bunlar; akut antrasiklin kardiyotoksitesi (AAK), kronik erken başlangıçlı kardiyomiyopati (KMP) ve kronik geç başlangıçlı KMP'dir <sup>(4)</sup>.

Akut antrasiklin kardiyotoksitesi, ilacın verilmesi sırasında veya takip eden saatler içerisinde gelişir. Elektrokardiyografik anormallikler, aritmiler, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetersizliği ve ender olarak ölümcül olabilen miyokardit-perikardit sendromu ile karşımıza çıkar <sup>(4)</sup>. Çocukluk çağı kanser hastalarında semptomatik AAK sıklığının %1.6 ve mortalitesinin yaklaşık %0.08 olduğu bildirilmektedir <sup>(5)</sup>. Erken başlangıçlı kronik ilerleyici KMP, antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından itibaren bir yıl içinde ortaya çıkar. Antrasiklin tedavisinin kesilmesiyle kardiyotoksite olduğu gibi kalabilir ya da ilerlemeye devam edebilir <sup>(5,6)</sup>. Geç başlangıçlı kronik ilerleyici antrasiklin kardiyotoksitesi ise kemoterapi tamamlandıktan yıllar, hatta on yıllar sonra ventriküler disfonksiyon, kalp yetersizliği ve aritmilerle ortaya çıkar ve oldukça yaygın bir sorundur. Erişkinlerde dilate KMP tablosuyla karşımıza çıkarırken, çocuklarda ilk olarak dilate KMP tablosuyla başlamakta ve yıllar içinde restriktif KMP tablosuna evrilmektedir <sup>(4)</sup>. 300 mg/m<sup>2</sup> ve daha yüksek birikici dozlarda antrasiklin almış olan hastalarda, tedavinin tamamlanmasından 20 yıl sonra kalp yetersizliği saptanma oranının %10 olduğu bildirilmektedir <sup>(7)</sup>.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) belirli bir zaman aralığında kalp hızının ortalama kalp hızı çevresindeki dalgalanmalarının matematiksel olarak formüle edilmiş şeklidir. Sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin bulunması durumunda kalp, dk. atım hızında büyük değişiklikler yapabilir, yani KHD'yi yüksek değerlerde tutabilir <sup>(8)</sup>. Kalp hızı değişkenliği, matematiksel formüllerle oluşturulan zaman-alan ve frekans-alan değişkenleri ile belirtilmektedir. Bu değişkenler ve ifade ettikleri klinik anlamlar Tablo 1'de verilmiştir <sup>(8)</sup>. Biz bu çalışmamızda, çocukluk çağıında yeteri kadar araştırılmamış bir konu olan AAK'yi KHD analizi ve 24 saat holter monitorizasyon (HM) kullanılarak araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmamıza bir üniversitenin çocuk hematoloji ve onkolojisi servisinde yatarak tedavi edilen 15 akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hasta dâhil edildi.

**Tablo 1. Kalp hızı değişkenliği analizi ile değerlendirilen parametreler ve bazılarının klinik karşılıkları.**

Değişken	Birim	Açıklama
NN	ms	İki QRS segmenti arasındaki mesafe (ortalama sıklüs uzunluğu).
SDNN	ms	Tüm ortalama sıklüs uzunluklarının standart sapması.
SDANN	ms	Her 5 dakikalık sıklüs sürelerinin ortalamalarının standart sapması.
r-MSSD	ms	NN intervali etrafındaki değişimlerin kareleri toplamının karekökü. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
SDNN-indeksi	ms	Her 5 dakikalık sürenin NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması.
NN <sub>50</sub> sayısı		Her iki NN intervali arasında 50 milisaniyeden fazla değişim gösterenlerin sayısı.
PNN <sub>50</sub>	%	NN <sub>50</sub> sayısının toplam NN intervali sayısına oranı. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
LF	ms <sup>2</sup>	0.04-0.15 Hz aralığındaki güç. Genel olarak sempatik aktivitenin göstergesidir.
HF	ms <sup>2</sup>	0.15-0.4 Hz aralığındaki güç. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
HF/LF		Parasempatik ve sempatik sistemler arasındaki dengelyi gösterir.

ms: milisaniye, Hz:Hertz

Kontrol grubu ise benzer yaş grubu ve cinsiyet dağılımındaki 15 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Her iki grupta da ailelere gerekli bilgiler verilerek katılım için onayları alındı. Çalışma aynı üniversitenin etik kurulu tarafından değerlendirildi ve uygunluğu onaylandı (Onay no: 408). On beş hastadan 8'i ilk kez antrasiklin tedavisi alacakken, 7'si daha önce antrasiklin tedavisi almıştı. İlk kez antrasiklin alacak hastalarımızın yaş ortalaması:  $7\pm 5.8$  yıl olup, 3'ü kız (%37) ve 5'i erkekti (%63). Tedavisi gereği daha önce antrasiklin almış olan hastalarımızın yaş ortalaması ise:  $7.8\pm 5.1$  yıl olup, 3'ü kız (%42) ve 4'ü erkekti (%58).

Hasta grubu için çalışmaya dâhil olma kriterleri

- 0-18 yaş arası olmak,
- Öncesinde bilinen bir kardiyak sorunun olmaması,
- Tedavi başlangıcında rutin olarak uygulanan bazal 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografinin normal olması,
- Hastaların infüzyon alacakları gün; ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), anemi ( $\text{Hb}<10$  gr/dL), hipokalemi ( $\text{K}<3,5$  meq/lt) olmaması ve ağırlı işlemlere (intratekal uygulama, kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi) maruz kalmamış olması,
- Hastalarda intrakraniyal basınç artışına neden olabilecek hastalıklar ve tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmaması,
- Hastanın ve ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmeleri.

Hasta grubu için çalışmaya alınmama kriterleri

- Aile veya hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi,
- Hastanın vital parametrelerinin ya da psikolojik durumunun monitorizasyonu tolere edemeyecek durumda olması,
- Hastanın antrasiklin alması gereken gün aritmilere zemin hazırlayabilecek durumların olması,
- Öncesinde bilinen bir kardiyolojik sorunu olması ya da tedavi başında uygulanan EKG veya ekokardiyografide anomali saptanmış olması olarak belirlendi.

Hastaların tüm tedavileri, ilgili serviste çalışan öğretim görevlileri ve hekimler tarafından planlandı. Çalışmaya katılan hastaların tedavileri hakkında direkt ya da indirekt olarak hiçbir telkinde veya istek-

te bulunulmadı. Antrasiklin tedavilerinin dozu, infüzyon şekli, infüzyon süresi, hangi preparatın seçileceği, tedavinin ertelenmesi gibi kararlar tamamen servis sorumluları tarafından alındı.

### **Yirmi dört saatlik holter monitorizasyonu ve KHD analizi**

Tüm hastalara, antrasiklin tedavisi alacakları günün bir gün öncesinde 24 saatlik HM uygulandı ve bazal kayıtları elde edildi. Hastaların antrasiklin tedavisi alacakları gün ilacın infüzyonu başlamadan bir saat öncesinden itibaren yeniden 24 saatlik HM yapıldı. Kontrol grubuna ise yalnızca bir kez 24 saatlik HM uygulandı. Hasta ve kontrol grubunun kayıtları aynı üniversitenin Kardiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na ait Marquette 8000 laser Holter SXP (Marquette®, Milwaukee, WI, USA) cihazlar kullanılarak yapıldı. Yirmi dört saatlik kaydın tümünün değerlendirilmeye uygun olması gerekiyordu. Elektrotların temassızlığı ya da çocuğun tolere edememesi nedeniyle eksik kalan kayıtlar değerlendirmeye alınmadı. Elde edilen tüm HM kayıtlarından maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı, supraventriküler ektopi sayısı, ventriküler ektopi sayısı hesaplandı.

Antrasiklin infüzyonunun aritmojeniteyi artırıp artırmadığının incelenmesi amacıyla HM kayıtlarından birer saatlik aralıklar ile aritmi dökümü alındı. Her hasta için antrasiklin aldığı gün, infüzyonu hangi saatler arasında aldığı kaydedildi. Kayıtlar değerlendirilirken bu saatler arasında izlenen aritmilerin gün boyu saptanan aritmilere oranı hesaplandı. Bu oranları istatistiksel olarak değerlendirebilmek amacıyla hasta grubunun tedavi öncesi kayıtlarından da aynı saatlerde görülen aritmi sayısının tüm gün görülen aritmi sayısına oranı hesaplandı. Son olarak kontrol grubuna da aynı işlem uygulandı.

Elde edilen 24 saatlik HM kayıtları aynı zamanda KHD analizi için kullanıldı. Tüm gruplarda zaman-alan ve frekans-alan değişkenleri hesaplandı. Kalp hızı değişkenliği parametreleri gece gündüz değişiminden belirgin derecede etkilendiğinden gece (23:00-07:00) ve gündüz (07:00-23:00) kayıtları ayrı olarak değerlendirildi. Frekans-alan parametreleri kısa süreli kayıtlarda daha doğru bilgiler sağladığından gündüz bir saatlik (18:00-19:00) ve gece bir

saatlik (04.00-05.00) kayıtlar ayrıca değerlendirilerek yüksek frekans alanının düşük frekans alanına oranı (HF/LF) hesaplandı.

### İstatiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows v22 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Shapiro- Wilk testi ile sınıandı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan veriler ise medyan ve çeyrekler açıklığı olarak belirtildi. Örneklem büyüklüğü 30'dan küçük olduğundan non-parametrik testler yeğlendi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar "Mann-Whitney U" testiyle, hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları ise "Wilcoxon Rank-Sum" testi ile değerlendirildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Yüzde 95 güvenlik aralığında  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

On beş hastanın 8'i erkek (%60), 6'sı kızdı (%40). Kontrol grubundaki 15 çocuğun da aynı şekilde 8'i erkek, 6'sı kızdı. Hasta grubunun yaşları 2-16 yıl arasında değişiyordu ve grubun yaş ortalaması  $7.4 \pm 5.3$  yıldır. Kontrol grubunun yaşları ise 1-14 yıl arasında değişiyordu ve grubun yaş ortalaması:  $7.3 \pm 4.2$  yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Elde ettiğimiz HM ve KHD analizi verilerini 2 grupta topladık. Birinci grup hasta grubumuzu oluşturmakta idi. Bu grup, Grup Ia ve Grup Ib olarak iki alt gruba ayrıldı. Grup Ia'da hastaların tedavi öncesi bazal kayıtları, Grup Ib'de ise hastaların antrasiklin infüzyonu aldıkları günlük kayıtları bulunuyordu. Grup II ise sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol grubunun bir günlük kayıtlarından oluşuyordu.

### Kalp hızı değişkenliği analizi

Hasta ve kontrol grubunda toplam 7 adet KHD parametresi, gece ve gündüz olarak ayrı ayrı hesaplanmıştır. Analiz sonuçları ve istatistiksel değerlendirme Tablo 2'de verilmiştir.

### Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyon

Hasta ve kontrol grubunda toplam 7 adet HM parametresi hesaplanmıştır. Analiz sonuçları ve istatistiksel değerlendirme Tablo 3'te verilmiştir. Gruplar arasında maksimum, minimum ve ortalama kalp hızları açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Hasta grubunun tedavi öncesi kayıtları değerlendirildiğinde, 15 hastanın 12'sinde (%80) supraventriküler erken vuru (SVE) izlendi. Antrasiklin tedavisi aldıkları gün ise hastaların 13'ünde SVE saptandı (%86), iki hastada ise 24 saatlik kayıta hiç SVE izlenmedi (%14). Kontrol grubundaki 15 sağlıklı çocukta sadece 5'inde SVE saptandı (%33). Hasta grubunun tedavi aldığı gündeki SVE sayıları, tedavi öncesi ve kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında her 3 grup arasında da istatistiksel anlamlılık mevcuttu ( $p < 0.05$  ve  $p < 0.001$ , Tablo 3).

Hasta grubunun tedavi öncesi kayıtlarında, 15 hastadan 4'ünde ventriküler erken vuru mevcuttu (%26). Bu hastalardan 3'ü erkek, 1'i kızdı. Tedavi öncesi ventriküler ektopisi (VE) saptanan bu hastaların yaş ortalaması:  $6.2 \pm 5.2$  yıl olarak hesaplandı. Dört hastanın ikisinde ventriküler taşikardi (VT) atağı saptandı. Bu iki hasta, antrasiklin aldıkları gün de daha yoğun olarak yeniden VT atağı geçirdiler. Dokuz hastamızda (%60) ise antrasiklin tedavisi aldıkları gün VE saptandı. Bu 9 hastanın 4'ünde tedavi öncesi kayıtlarında da VE mevcuttu. Ventriküler ektopi saptanan hastaların 6'sı erkek ve 3'ü kızdı ve yaş ortalamaları  $7.4 \pm 5.0$  yıl idi. Antrasiklin infüzyonu alınan günde VE saptanan 9 hastanın 3'ünde aynı zamanda VT atağı da saptandı.

Kontrol grubundaki 15 sağlam çocuğun ise yalnızca bir tanesinde VE saptandı (%6). Bu hasta 3 yaşındaki bir kızdı. Kontrol grubundaki hiçbir çocukta VT izlenmedi. Ventriküler ektopi saptanan çocukta 24 saat süresince 3 adet izole ventriküler erken vuru belirlendi. Hasta grubunun tedavi aldığı günde saptanan VE sayısı, hastaların tedavi öncesi kayıtlarına göre ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ancak hasta grubunun tedavi öncesi VE sayıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu ( $p > 0.05$ ).

Tablo 2. KHD parametreleri ve gruplar arası karşılaştırmaları.

	Tedavi öncesi (Grup Ia)	Tedavi günü (Grup Ib)	Kontrol grubu (Grup II)	P Ia v Ib	P Ia v II	P Ib v II
<b>Ortalama NN (ms)</b>						
Gündüz	574±79.9	594±85.6	591±55.8	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	650±133	730±144	751±87	>0.05	<0.05	>0.05
<b>SDNN (ms)</b>						
Gündüz	99.4±37.5	99.7±45.9	98.2±24.8	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	89±44.5	113±49.2	104±30	<0.05	>0.05	>0.05
<b>SDNN-i (ms)</b>						
Gündüz	50 (26-76)	47 (36-75.5)	59 (50-77)	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	66±33.5	78.4±39.3	79.3±27.6	>0.05	>0.05	>0.05
<b>SDANN (ms)</b>						
Gündüz	84.2±40	76±36.7	78±21	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	60.3±31.2	72±34.8	59.8±20.1	>0.05	>0.05	>0.05
<b>r-MSSD (ms)</b>						
Gündüz	48 (35-84)	40 (34.5-89)	42 (29-61)	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	40 (32-87)	80 (41-125)	63 (44-110)	>0.05	>0.05	>0.05
<b>pNN50</b>						
Gündüz	11 (4-28)	15,5 (5-32)	12 (8-17)	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	15 (6-34)	23 (6-45)	35 (23-46)	>0.05	<0.05	>0.05
<b>HF/LF oranı</b>						
Gündüz	1.1 (0.5-1.6)	1 (0.6-1.6)	0.6 (0.5-1,2)	>0.05	>0.05	>0.05
Gece	1.2±0.53	0.9±0.57	1.9±0.85	>0.05	<0.05	<0.001

Antrasiklin infüzyonu sırasında kardiyak aritmojenitenin değerlendirilmesi için her hastada antrasiklin aldığı gün infüzyonu hangi saatler arasında aldığı kaydedildi. Hastaların saatlik aritmi dökümlerinden bu saatler arasında izlenen SVE ve VE sayısının, aynı hastada gün boyu saptanan SVE ve VE sayılarına oranı hesaplandı. Bu işlem her üç gruba da uygulandı. Hastalarımızın tamamı antrasiklin infüzyonlarını servis rutini olarak 14:00-22:00 saatleri arasında 8 saatlik sabit hızda infüzyon şeklinde almıştı.

Kontrol grubundaki 15 hastanın 5'inde SVE saptandığı daha önce belirtilmişti. Fakat bu hastaların hiçbirinde 14:00-22:00 saatleri arasında SVE saptanmadı. Hasta grubunun tedavi sırasında saptanan SVE oranları ile kontrol grubunun SVE oranları kıyaslandığından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ , Tablo 3). Aynı şekilde hasta grubunun tedavi öncesi saptanan SVE oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki kayıtları karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Grup Ia'da 14:00-22:00 saatleri arasında görülen VE'lerin tüm gün görülen VE'lere oranının medyan değeri 0 (0-0,25) idi. Grup Ib'de saptanan VE oranı medyan değeri ise 0.17 (0.07-0.6) idi. Kontrol grubunda ise aynı saatlerde VE saptanmadı. Hasta grubunda infüzyon sırasında saptanan VE oranı, hastaların tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazlaydı ( $p<0.05$ ). Hasta grubumuz; öncesinde antrasiklin alınmış olması, yaşın veya cinsiyetin SVE, VE sayısı ve oranlarına etkisi açısından değerlendirildiğinde, bu etkenlerin anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

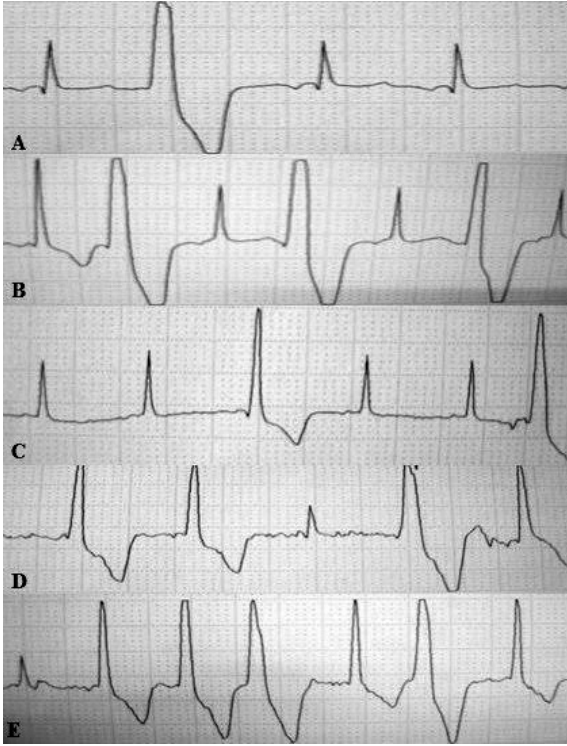
## TARTIŞMA

Çalışmamız akut antrasiklin toksisitesinin KHD analizi ile incelendiği ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre, hasta grubumuzda gerek tedavi öncesi, gerekse de tedavi alınan günün gece saatlerinde parasempatik sistemi yansıtan parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük değerler saptanmıştır. Çalışmamızın 24 saatlik HM analizi sonuçları değerlendirildiğinde, antrasiklin infüzyonunun hem SVE hem de VE sayılarını arttırdığını gördük.

**Tablo 3. Holter monitorizasyon sonuçları ve gruplar arası karşılaştırmaları.**

	Tedavi öncesi (Grup Ia)	Tedavi günü (Grup Ib)	Kontrol grubu (Grup II)	P Ia v Ib	P Ia v II	P Ib v II
Maksimum kalp hızı (atım/dk)	161 (149-192)	164 (152-190)	163 (160-171)	>0.05	>0.05	>0.05
Minimum kalp hızı (atım/dk)	56 (53-76)	63 (51-70)	53 (51-60)	>0.05	>0.05	>0.05
Ortalama kalp hızı (atım/dk)	95.3±21.8	94.9±19.2	93.3±10.5	>0.05	>0.05	>0.05
SVE sayısı (adet/gün)	4 (1-19)	71 (6-25)	0 (0-1)	<0.05	<0.05	<0.001
VE sayısı (adet/gün)	0 (0-3)	1 (0-27)	0 (0-0)	<0.05	>0.05	<0.05
İnfüzyon saatleri sırasındaki SVE sayısı/24 saatlik toplam SVE sayısı oranı	0.13 (0-0.5)	0.17 (0.07-0.6)	0	>0.05	<0.001	<0.001
İnfüzyon saatleri sırasındaki VE sayısı/24 saatlik toplam VE sayısı oranı	0 (0-0.25)	0.35 (0-0.96)	0	<0.05	>0.05	<0.05

SVE: supraventriküler ektopi, VE: ventriküler ektopi



**Şekil 1.** Hastalarımızda saptanan ventriküler aritmilerden bazıları. A: İzole ventriküler erken vuru, B: Bigemine ventriküler erken vurular, C: Trigemine ventriküler erken vurular, D: Couplet ventriküler vurular, E: Ventriküler taşikardi atağı.

Çalışmamızın ilk ayağını KHD analizi oluşturmak-taydı. Kalp, sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin varlığında hızında büyük değişiklikler yapabilir. Kabaca yüksek bir KHD, sağlıklı bir kardiyovasküler sistemin göstergesidir<sup>(9)</sup>. Tjeerdsma ve ark.<sup>(10)</sup> 20

meme kanserli erişkin hastada kemoterapiden ortalama 29 ay sonra yaptıkları değerlendirmede, hastaların tamamı asemptomatik olmaları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları normal olmasına karşın %85'inde KHD'de azalma saptamışlardır. Bu azalmanın zaman-alan incelemelerinde parasempatik aktiviteyi yansıtan parametreler olan rMSSD ve pNN50'de, frekans alan incelemelerinde ise tüm parametrelerde gerçekleştiği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda KHD analizinin kronik ilerleyici antrasiklin toksisitesinin erken tanısında yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır<sup>(10)</sup>. Postma ve ark.'nın<sup>(11)</sup> yaptığı çalışmada ise kemik tümörü nedeni ile dokso-rubisin almış olan ve en az iki yıldır tedavi almayan 39 erişkin hasta incelenmiştir. Hastalarda zaman-alan ve frekans-alan parametrelerinin tamamının düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca 400 mg/m<sup>2</sup>'den daha yüksek birikici doz alan hastalarda, birikici doz ile KHD parametreleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada değinilen önemli bir konu, kalp yetersizliği durumlarında ilk olarak parasempatik sisteme ait parametrelerin düştüğü, bunlar arasında da en erken HF'nin bozulduğudur. Çocukluk çağı ALL'si nedeniyle tedavi gören ve remisyonda olan hastalar üzerinde yapılan ve bu hastalardaki otonomik fonksiyonları inceleyen bir diğer çalışmada ise bu hastalardaki zaman-alan parametrelerinde hiçbir bozukluk olmamasına rağmen, LF/HF oranlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Aynı şekilde, Nousiainen ve ark.<sup>(13)</sup> da erişkin hastalarda uygulanan birikici antrasiklin

dozu arttıkça HF bandının azaldığı, LF bandının arttığı ve bu değişimlerin ekokardiyografide saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korele olduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda yapılan iki hayvan çalışmasında da KHD analizinin kronik antrasiklin kardiyotoksitesini göstermede oldukça duyarlı olduğu bildirilmektedir <sup>(14,15)</sup>.

Gruplar KHD analizinin zaman-alan parametreleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun tedavi öncesi gece NN ve gece pNN50 değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Frekans-alan parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi alınan günün gecesindeki HF/LF oranlarının kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ). Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi alınan gündeki gece HF/LF oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi ile tedavi alınan günün parametreleri karşılaştırıldığında, farklılık gösteren tek parametre gece SDNN değeridir. Hasta grubunda tedavi alınan günün gecesinde saptanan SDNN değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti. SDNN sempatik etkiyle azalmakta parasempatik etkiyle artmaktadır. Bu bulguya göre hastaların tedavi aldıkları günün gecesindeki parasempatik tonusları tedavi öncesine göre daha yüksek dolayısıyla da KHD değerleri daha yüksek idi. Fakat bu bulgu diğer zaman-alan ve frekans-alan parametreleri tarafından desteklenmiyordu. Büyük olasılıkla bu istatistiksel anlamlılık çalışma grubunun küçük olmasından kaynaklanan rastlantısal bir bulgudur.

Daha önce AAK'yi KHD analizi ile inceleyen bir çalışma olmadığından sonuçlarımızı karşılaştıracağımız bir çalışma da bulunmamaktadır. Fakat kronik antrasiklin toksitesisi üzerine yapılan çalışmaları göz önüne alacak olursak hasta grubunda gece ortalama NN değeri, pNN50 değeri ve HF/LF oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olması önceki çalışmalarla benzer bulgulardır <sup>(9-11)</sup>.

Çalışmamızın ikinci ayağını 24 saatlik HM oluşturuyordu. Aritmi, AAK'nin klinikte en sık karşılaşılan bulgusudur. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda,

adriyamisin kalp kasında yavaş içe akımı azalttığı, Qubain ile indüklenen ard depolarizasyon fazını inhibe ettiği gösterilmiştir. Kardiyak dokuda, belli bölgelerde aksiyon potansiyelinin heterojen olarak uzamasının "reentry" ve aritmi oluşumunun elektrofizyolojik temeli olduğu iddia ediliyordu <sup>(16)</sup>. Son yıllarda ise, reaktif oksijen radikalleri veya miyosit hasarı sonucu hücre membranında Na/Ca değişiminin inhibe olmasının, hücrenin aksiyon potansiyelini uzattığı düşünülmektedir <sup>(17)</sup>. Kardiyak manyetik rezonans incelemelerinde saptanan geç subendokardiyal kontrast madde tutulumlarının da hastaya uygulanan antrasiklin miktarı ve kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu konu tam olarak anlaşılammış olsa da antrasiklin tedavisinin neden olduğu yapısal değişiklikler de aritmilere zemin hazırlıyor olabilir <sup>(17)</sup>. Kılıckap ve ark. <sup>(18)</sup> 2007 yılında erişkin kanser hastalarında HM kullanarak yaptıkları çalışmada, ilk antrasiklin infüzyonu alınan günde aritmi saptanma oranını %65.5 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada en sık rastlanan aritmi %41 oranla supraventriküler ekstrasistol, ardından %31 oranla prematür ventriküler kontraksiyonlar olduğu belirtilmiştir <sup>(18)</sup>. Bu çalışmada, hiçbir hastada VT atağı saptanmamıştır. Fakat bazı vaka sunumlarında antrasiklin infüzyonunu takiben ilk 24 saatte VT ve/veya ventriküler fibrilasyon nedeniyle ani ölümler bildirilmektedir <sup>(19)</sup>.

Steinberg ve ark. <sup>(16)</sup> antrasiklin infüzyonu alacak olan 29 erişkin hastayı HM ile değerlendirmişlerdir. Hastalara antrasiklin infüzyonu bir saatte uygulanmış, kontrol grubu ise hastaların tedavi almadıkları bir günde yapılan holter kayıtlarından oluşturulmuştur. İnfüzyon sırasında belirlenen aritmi oranı %27 iken, kontrol kayıtlarında bu oran %24 olarak bulunmuştur. İnfüzyon sonrası saatlerde en sık görülen aritmi VE olarak belirlenmiştir. Yirmi dokuz hastanın ikisinde VT atağı saptanmıştır (%7). Massin ve ark. <sup>(20)</sup> da 33 çocuk hastada kemoterapötiklerin aritmojenitelerini 24 saatlik HM ile değerlendirmişlerdir. Çalışmada, tedavi öncesi aritmi oranı %9, infüzyona bağlı aritmi oranı %16 olarak bulunmuş, tedavi sonrası aritmi oranı, antrasiklin alan hastalarda %21, diğer kemoterapötikleri alanlarda %18 olarak saptanmıştır. İnfüzyon sonrası dönemde en sık rastlanan aritminin VE olduğu bildirilmektedir <sup>(20)</sup>. Yalnızca antrasiklin alan çocuklar değerlendirildiğinde ise tedavi sırasında ve tedavi sonrasında aritmi oranı %21 bulunmuştur <sup>(20)</sup>.

Yukarıda konusu geçen çalışmalarda, antrasiklin infüzyonu sırasında görülen aritmilerin gün içindeki aritmilere oranı ayrıca değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda daunomisin infüzyon süresi 8 saat, Kılıçkap ve ark.'nın<sup>(18)</sup> çalışmasında bu süre 30 dk., Massin ve ark.'nın<sup>(20)</sup> çalışmasında bu süre 1-4 saat arasında, Steinberg ve ark.'nın<sup>(16)</sup> çalışmasında ise 10 dk.'ydı. Özellikle uzun infüzyon süreleri öngörülüyorsa infüzyon sırasında sayısal olarak daha fazla aritmi saptanması olası olabilir. Bu yüzden çalışmamızda, infüzyon sırasındaki aritmi sayısı değil, bu saatler arasında saptanan aritmi sayısının tüm gün saptananlara oranı değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda belirtildiği gibi SVE en sık saptanan aritmi tipiydi. Hasta grubumuzun tedavi öncesi %80'inde, tedavi alınan günde ise %86'sında SVE saptandı. Kontrol grubunda ise bu oran %33 idi. Massin ve ark.'nın<sup>(20)</sup> yaptıkları çalışmada, yalnızca herhangi bir saatte 10'dan fazla olan ve art arda en az 4 atım gelen SVE'ler değerlendirilmeye alındığından bu çalışmada SVE oranları düşüktür (%3). Kılıçkap ve ark.<sup>(18)</sup> da SVE'yi %41 oranla en sık görülen aritmi olarak bildirmektedirler. Hasta ve kontrol grubumuzda saptanan SVE sayıları gruplar ikili olarak kıyaslandığında 3 kıyaslama için de istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$  ve  $p<0.001$ , Tablo 3). Hastaların tedavi aldıkları günde SVE sayılarının fazla olması yanında tedavi öncesi kayıtlarında da kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanması, SVE sayılarındaki artışın yalnızca antrasiklin infüzyonundan değil aynı zamanda lösemiden de etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, kontrol grubunda VE görülme oranı %6.6, hasta grubunda tedavi öncesi VE oranı %26, tedavi alınan gün ise %60 idi. Tedavi öncesi iki hastada (%13) ve tedavi sırasında üç hastada (%20) VT atağı saptanmıştı. Steinberg ve ark.'nın<sup>(16)</sup> çalışmasında ise, VE oranı tedavi öncesi %24, tedavi sonrası %27'dir, Massin ve ark.'nın<sup>(20)</sup> çalışmalarında ise, VE oranı tedavi öncesi grup için %3 ve tedavi sonrası grup için %12 olarak verilmiştir. Bu çalışmada saptanan VE oranının çalışmamızdan daha düşük olmasının nedeni bu çalışmada yalnızca antrasiklinler değil, tüm kemoterapötiklerin ilk doz aritmojenitelerinin değerlendirilmesi olabilir<sup>(20)</sup>. Kılıçkap ve ark.'nın<sup>(18)</sup> çalışmasında ise, VE oranı %31 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda dikkati çeken bir nokta,

hasta grubunun tedavi öncesi VE sayıları ile kontrol grubunda saptanan VE sayıları arasında anlamlı bir fark yokken ( $p>0.05$ ), hastaların tedavi aldıkları günde saptanan VE sayılarının tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasıydı ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlara göre, VE sayısının çalışma grubunun hastalığından değil, antrasiklin infüzyonundan etkilendiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda, tedavi alınan günde saptanan toplam SVE'lerin medyan olarak %17'sinin ve VE'lerin %35'inin antrasiklin infüzyonu sırasında gerçekleştiğini saptadık. Aynı saatler arasında kontrol grubunda ise hiç aritmi saptanmamıştır, dolayısıyla hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). Daha önce tartışılan çalışmalarda infüzyon sırasında saptanan aritmiler bu şekilde gruplandırılmamış ve değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, daha önce antrasiklin alımı gibi faktörlerin aritmi sayı ve oranlarına etkisi olmadığı sonucuna varıldı ( $p>0.05$ ). Daha önceki çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır<sup>(16,18)</sup>.

Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak sinoatriyal, atriyoventriküler ya da dal blokları belirlemedik. Massin ve ark.<sup>(20)</sup>, antrasiklin tedavisi sırasında bir hastada sinoatriyal, bir hastada ise atriyoventriküler blok saptamışlardı. Kılıçkap ve ark.<sup>(18)</sup> da bir hastada atriyoventriküler tam blok saptadıklarını ve kalıcı pacemaker ile tedavi ettiklerini bildirmektedirler. Bu fark erişkin yaş grubunda iskemik kalp hastalıklarından kaynaklanmış olabilir. Çocuk yaş grubunda ise hangi faktörlerin önemli olduğu şu an için bilinmemektedir<sup>(20)</sup>.

Çalışmamızın eleştirilebilecek bir noktası, hasta sayısının sınırlı oluşudur. Fakat bu konuda yapılan çalışmalarda kesin yargılara ulaşılabilecek kadar büyük hasta gruplarına ulaşmak neredeyse olanaksızdır. Yukarıda söz ettiğimiz çalışmalarda ortalama hasta sayısı 30 civarındadır. Üstelik çalışmaların büyük kısmında hasta sayısını arttırmak adına farklı maligniteleri olan, farklı kemoterapiler gören hastalar çalışmalara dâhil edilmiştir. Bu durumda da çalışmaların sonuçlarının güvenilirliği konusunda eleştiriler getirmek olasıdır. Hasta grubumuz küçük olmasına rağmen, olabildiğince homojen oluşturulmuş bir gruptur. Hasta ve hasta ailesinin penceresinden bakıl-



dığında ise, büyük bir fiziksel ve psikolojik çöküntü içinde olan bu insanların, tedavileri ile doğrudan ilişkili olmayan bunun gibi bilimsel çalışmalara katılma istekleri son derece düşüktür<sup>(20)</sup>. Bu yüzden yüksek sayılı hasta grupları oluşturmak yalnız bizim değil, dünyadaki bütün araştırmacıların sorunudur.

Sonuç olarak, KHD analizinin AAK'nin saptanmasındaki rolü ve önemi konusunda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Antrasiklin infüzyonu sırasında ciddi aritmiler yaşanabilmektedir. Öncesinde bilinen kalp hastalığı olan bireylerin 24 saat boyunca kardiyak monitorizasyonda tutulması bugün için önerilmektedir<sup>(17)</sup>. Çalışmamızın sonucunda, antrasiklin alan çocuklarda bilinen bir kalp hastalığı olmasa da en azından infüzyonun yapıldığı süreçte kardiyak monitorizasyon yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Asselin BL. Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Elsevier Inc, 2016: 2416-8.
2. van Dalen EC, Caron HN, Kremer LCM. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: The evidence. *Eur J Cancer* 2007;43(7):1134-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.01.040>
3. Tan TC, Neilan TG, Francis S, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Anthracycline-induced cardiomyopathy in adults. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1517-40. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140059>
4. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(8):817-32. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1351547>
5. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1544-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1544>
6. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302. <https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00002>
7. van Dalen EC, van der Pal HJH, Kok WEM, Caron HN, Kremer LCM. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006;42(18):3191-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.08.005>
8. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. (accessed, January 9, at <http://circ.ahajournals.org/content/93/5/1043.long>)
9. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(4):237-47. <https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0128>
10. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, van Den Berg MP, Mulder NH, Crijns HJ, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;81(4):419-23. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.4.419>
11. Postma A, Bink-Boelkens MTE, Beaufort-Krol GCM, Kengen RAM, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJM, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26(4): 230-7. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199604\)26:4<230::AID-MPO2>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199604)26:4<230::AID-MPO2>3.0.CO;2-K)
12. Kamath M V, Halton J, Harvey A, Turner-Gomes S, McArthur A, Barr RD. Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Int J Oncol*. 1998;12(3):635-40. <https://doi.org/10.3892/ijo.12.3.635>
13. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Ritanen E, Vuolteenaho O, et al. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):601-7. <https://doi.org/10.1042/cs1010601>
14. Potočnik N, Perš E M, Cerar A, Injac R, Arko Funderle Ž. Cardiac autonomic modulation induced by doxorubicin in a rodent model of colorectal cancer and the influence of fulleranol pretreatment. (Accessed January 8, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519181/pdf/pone.0181632.pdf>)
15. Lončar-Turukalo T, Vasić M, Tasić T, Mijatović G, Glumac S, Bajić D, et al. Heart rate dynamics in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Physiol Meas* 2015;36(4):727-39. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/4/727>
16. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987;60(6):1213-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870915\)60:6<1213::AID-CNCR2820600609>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870915)60:6<1213::AID-CNCR2820600609>3.0.CO;2-V)

17. Markman TM, Nazarian S. Arrhythmia and electrophysiological effects of chemotherapy: A Review. *Oncol.* 2016;91(2):61-8.  
<https://doi.org/10.1159/000446374>
18. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J.* 2007;100(3):262-5.  
<https://doi.org/10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe>
19. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015;38(2):129-52.  
<https://doi.org/10.1007/s40264-014-0258-4>
20. Massin MM, Dresse MF, Schmitz V, Hoyoux C, Chantraine JM, Lepage P. Acute arrhythmogenicity of first-dose chemotherapeutic agents in children. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(2):93-8.  
<https://doi.org/10.1002/mpo.10123>