

# Lösemili Çocuklarda QT Dispersiyonu ve Önemi

## QT Dispersion in Children with Leukemia

Elif Kazancı\* Hüseyin Gülen\*\* Timur Meşe\* Demet Uzunkaya\*  
Ayşe Erbay\* Canan Vergin\* Vedide Tavlı\*

\* Dr. Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji ve Kardiyoloji Klinikleri, İzmir

\*\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Manisa

### ÖZET

**Amaç:** Çocukluk çağı lösemi tedavi protokolleri çoklu ve yüksek dozlarda kemoterapik ajanları kapsar. Bunlar, kalp ve diğer birçok doku ve organ üzerinde önemli toksisite nedeni olduğundan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında yan etkiler açısından izlenmektedir. QT dispersiyonundaki artışın kardiyak ölümler açısından artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, halen kemoterapi alan ve tedavilerini tamamlamış remisyondaki lösemili çocuklarda olası kardiyak yan etkilerin "düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcD)" kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Akut lenfoblastik lösemili 24 (%43.6)'ü kız, 31 (%56.4)'i erkek toplam 55 çocukta (ortalama yaş:  $8.8 \pm 4.2$  yıl) QT dispersiyonları değerlendirildi. Hastaların ortalama izlem süresi  $34.1 \pm 21.0$  (aralık 1-80) ay idi. Tüm hastaların kümülatif antrasiklin dozları ( $mg/m^2$ ) belirlendi. EKG çekimlerinin yapıldığı gün eşzamanlı olarak serum elektrolit ve protein düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri kontrol edildi. QT ve QTc intervalleri için dispersiyon, her EKG'deki 12 derivasyonda maksimum ve minimum QT ve QTc intervalleri arasındaki farklılık olarak hesaplandı. Veriler SPSS 10.0 for Windows programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Tedavisi süren (n:21) ve tedavisi tamamlanmış olan (n:34) olgular arasında QTc, QTD, QTcD, tiroid fonksiyonları, elektrolitler, globülin düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri ve kümülatif antrasiklin dozları açısından farklılık saptanmazken, sadece QT süresi ve albümin düzeyi açısından farklılık saptanmıştır (sırasıyla  $0.31 \pm 0.04$ 'e karşı  $0.34 \pm 0.04$ , p: 0.009 ve  $3.7 \pm 0.6$ 'ya karşı  $4.2 \pm 0.5$ , p:0.01). Kümülatif antrasiklin dozu  $\leq 250 mg/m^2$  (n:44) ve  $>250 mg/m^2$  olan olgularda (n:11) ise elektrokardiyografik ölçümlerde farklılık saptanmazken sadece globülin seviyesi farklı bulunmuştur ( $2.7 \pm 0.5$ 'e karşı  $3.2 \pm 0.9$  p: 0.02).

**Sonuç:** Hastalarımızda kullanılan kemoterapi protokollerinin (ALL BFM 95 ve TRALL 2000) tedavi sırasında ve tedavi sonu ortalama üç yıl içinde belirgin kardiyotoksositeye yol açmadığı görülmüş, hastaların daha uzun süreli izlemlerinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Lösemi, antrasiklinler, QT dispersiyonu

### SUMMARY

**Aim:** Prolonged QT dispersion (QTD) and corrected QT dispersion (QTcD) have been associated with serious arrhythmias and sudden death in many forms of heart disease, including childhood leukemia. The purpose of this study was to determine the possible cardiac adverse effects of anthracycline treatment on corrected QT dispersion (QTcD) in patients with leukemia who were on therapy and who had completed the therapy.

**Methods:** The QT dispersion was evaluated in 24 (43.6%) female and 31 (56.4%) male patients with acute lymphoblastic leukemia whose mean age was  $8.8 \pm 4.2$  years. Mean duration of follow-up was  $34.1 \pm 21.0$  (range 1-80) months. The cumulative anthracycline dose was determined for each patient and expressed as milligrams per square meter. Serum levels of electrolytes, proteins, thyroid function tests, and electrocardiograms (ECG) were evaluated simultaneously. The measures of dispersion for QT interval (QTD) and for QTc interval (QTcD) were accepted as differences between the maximum and minimum QT and QTc intervals, respectively, and measured in 12 lead in each ECG. SPSS 10.0 for Windows was performed for statistical analysis. Comparisons between groups of patients were done using Student's two-tailed t test and Kruskal-Wallis test. Statistical significance was taken to be a p value  $< 0.05$ .

**Results:** The patients still on treatment (n: 21) and the patients in remission were compared. The differences were found only in QT interval and albumin levels ( $0.31 \pm 0.04$  versus  $0.34 \pm 0.04$ , p: 0.009 and  $3.7 \pm 0.6$  versus  $4.2 \pm 0.5$ , p:0.01, respectively). In the children who had taken cumulative anthracycline dose  $\leq 250$  mg/m<sup>2</sup> (n: 44) and  $>250$  mg/m<sup>2</sup> (n: 11), there were no difference in electrocardiographic measurements but there were difference in serum globulin levels ( $2.7 \pm 0.5$  versus  $3.2 \pm 0.9$  p: 0.02, respectively).

**Conclusion:** No remarkable cardiotoxicity of chemotherapy protocols (ALL BFM 95 and TRALL 2000) is detected in electrocardiographic evaluation of the leukemic children both on therapy and during remission for average three years. However, further monitoring and evaluation with such sensitive and non-invasive methods should be done for longer periods.

**Key Words:** Leukemia, anthracycline, QT dispersion

Başvuru tarihi: 22.06.2005

**İzmir Tepecik Hast Derg 2005;15(2):85-89**

Çocuk ve yetişkinlerin kanser tedavilerinde doksorubisin gibi antrasiklinler önemli yer tutmaktadır. Antrasiklinler genellikle kümülatif dozla ilişkili olarak irreversibl kardiak toksisite ve progresif myokard fonksiyon bozukluğuna yol açar (1). Klinik kardiak semptomlar kanser tedavisi tamamlandıktan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Geç morbidite bulguları olarak dilate kardiomyopati, disritmiler ve ani ölüm görülür. Bu nedenle tedavi sonrasında düzenli kardiak monitorizasyon yapılmalıdır.

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda 12 derivasyonlu elektrokardiyografiden (EKG) elde edilen QT, kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc), QT dispersiyonu (QTD) ve düzeltilmiş QT dispersiyonunun (QTcD) myokardın aritmilere duyarlılığını ve ani kardiak ölüm riskini göstermedeki önemi üzerinde durulmaktadır (2,3).

Bu çalışmada halen kemoterapi alan ve tedavileri tamamlanmış remisyonadaki lösemili çocuklarda olası kardiak yan etkilerin "düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcD)" yönünden araştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) 55 çocukta QT dispersiyonları değerlendirildi. 21 çocuk

halen tedavi almakta idi. 34 çocuk ise kemoterapileri tamamlanmış ve ayaktan takipleri süren hastalardı. Ortalama izlem süreleri  $34.1 \pm 21.0$  (median 31, 1-80) ay idi. Hastaların kümülatif antrasiklin dozları (mg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. EKG çekimlerinin yapıldığı gün eşzamanlı olarak serum elektrolitleri, proteinleri, tiroid fonksiyon testleri kontrol edildi. QT ölçümleri için EKG'ler 25 mm/s hızda, simültane 12 lead'li cihaz ile çekildi. İntervaller manuel olarak tüm derivasyonlarda hesaplandı. QT aralığı QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadarki aralık olarak alındı. QTc ise QT aralığının, kalp hızına göre düzeltilmiş değeri olarak Bazett formülüne göre (Ölçülen QT(sn) /  $\sqrt{R-R}$  aralığı (sn)) hesaplandı (4). QT ve QTc intervalleri için dispersiyon (QTD ve QTcD), her EKG'deki 12 derivasyonda maksimum ve minimum QT ve QTc intervalleri arasındaki farklılık olarak hesaplandı. Hastalar öncelikle tedavi evrelerine göre (aktif tedavi, idame, tedavi tamamlandıktan sonra 2-12 ay, 13-24 ay, 25-48 ay ve  $>48$  ay) gruplandırıldı. Ayrıca almış oldukları kümülatif antrasiklin dozlarına ( $\leq 250$  mg/m<sup>2</sup> ve  $> 250$  mg/m<sup>2</sup>), yaş gruplarına (0-6 ve  $>6$ ) ve cinsiyete göre de gruplandırmalar yapıldı. Veriler "SPSS 10.0 for Windows" programı kullanılarak ikili karşılaştırmalarda "Student t test" ve çoklu grup karşılaştı-

tırmalarında "Kruskall-Wallis" testleri kullanılarak analiz edildi.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma grubu 24 (%43.6)'ü kız, 31 (%56.4)'i erkek çocuktan oluşuyordu. Yaş ortalamaları  $8.8 \pm 4.2$  yıl idi. Ortalama izlem süresi  $34.1 \pm 21.0$  (median 31, 1-80) ay idi. Tedavi evrelerine göre hastaların elektrokardiyografik değerlendirme sonuçları ve kümülatif antrasiklin dozları Tablo 1'de verilmektedir. Çoklu karşılaştırma yapıldığında tedavi evrelerine göre hastaların QT, QTc, QTD ve QTcD değerleri ve antrasiklin dozları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tedavisi sürenler (n:21) ve tedavisi tamamlanmış olan (n:34) olgular arasında QTc, QTD, QTcD, tiroid fonksiyonları, elektrolitler, globülin düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri ve kümülatif antrasiklin dozları açısından farklılık saptanmazken, QT süresi ve albümin düzeyi açısından farklılık saptanmıştır (sırasıyla  $0.31 \pm 0.04$ 'e karşı  $0.34 \pm 0.04$ ,  $p: 0.009$  ve  $3.7 \pm 0.6$ 'ya karşı  $4.2 \pm 0.5$ ,  $p:0.01$ ) (Tablo 2).

Tüm hastalar kümülatif antrasiklin dozu  $\leq 250$  mg/m<sup>2</sup> olanlar (n:44) ve  $>250$  mg/m<sup>2</sup> olan olgular (n:11) şeklinde sınıflandırıldığında gerek kardiyak fonksiyonlarda gerekse biyokimyasal - hormonal parametrelerde önemli farklılık saptanmamış, sadece globülin seviyesi farklı bulun-

**Tablo 1.** Tedavi evrelerine göre hastaların kardiyak değerlendirmeleri.

	Aktif tedavide	İdamede	Tedavisi tamamlanmış				p*
	n: 11	n: 10	2-12 ay n: 13	13-24 ay n: 10	25-48 ay n: 5	> 48 ay n: 6	
QT (sn)	$0.30 \pm 0.04$	$0.31 \pm 0.04$	$0.33 \pm 0.02$	$0.33 \pm 0.04$	$0.34 \pm 0.02$	$0.38 \pm 0.07$	0.1
QTc (sn)	$0.39 \pm 0.04$	$0.40 \pm 0.03$	$0.41 \pm 0.03$	$0.41 \pm 0.02$	$0.39 \pm 0.02$	$0.40 \pm 0.01$	0.7
QTD (sn)	$0.07 \pm 0.03$	$0.05 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.03$	$0.05 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.08$	0.2
QTcD (sn)	$0.09 \pm 0.03$	$0.07 \pm 0.04$	$0.09 \pm 0.02$	$0.01 \pm 0.04$	$0.07 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.02$	0.1
Antrasiklin dozu mg/m <sup>2</sup>	$221.8 \pm 95.6$	$234.0 \pm 44.2$	$233.0 \pm 119.6$	$208.0 \pm 55.1$	$204.0 \pm 32.8$	$235.0 \pm 29.4$	0.8

\* Çoklu grup karşılaştırmaları, Kruskal-Wallis varyans analizi

**Tablo 2.** Tedavi alan ve tedavisi tamamlanmış hastalarda kardiyak, biyokimyasal ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi.

	Tedavide n: 21 (38%)	Tedavisi tamamlanmış n: 34 (62 %)	p**
QT (sn)	$0.31 \pm 0.04$	$0.34 \pm 0.04$	0.009
QTc (sn)	$0.40 \pm 0.04$	$0.41 \pm 0.02$	0.3
QTD (sn)	$0.06 \pm 0.003$	$0.05 \pm 0.002$	0.3
QTcD (sn)	$0.08 \pm 0.004$	$0.09 \pm 0.003$	0.4
Kalsiyum (mg/dl)	$4.8 \pm 0.3$	$5.2 \pm 1.0$	0.08
Potasyum (mEq/L)	$4.2 \pm 0.5$	$4.2 \pm 0.3$	0.6
Albumin (g/dl)	$3.7 \pm 0.6$	$4.2 \pm 0.5$	0.01
Globulin (g/dl)	$3.0 \pm 0.9$	$2.7 \pm 0.5$	0.2
T3 (ng/dl)	$1.8 \pm 1.2$	$2.0 \pm 0.9$	0.6
T4 (g/dl)	$10.2 \pm 4.5$	$10.1 \pm 1.3$	0.8
TSH (mU/L)	$2.7 \pm 1.7$	$2.2 \pm 1.1$	0.2
Antrasiklin dozu mg/m <sup>2</sup>	$227.6 \pm 74.1$	$221.7 \pm 80.5$	0.7

\*\* Student t test

**Tablo 3.** Kümülatif antrasiklin dozlarına göre hastaların kardiyak fonksiyonları, biyokimyasal ve hormonal parametreleri.

	Kümülatif antrasiklin dozu		p
	≤ 250 mg/m <sup>2</sup> n: 44 (75%)	> 250 mg/m <sup>2</sup> n: 11 (25 %)	
QT (sn)	0.32 ± 0.03	0.34 ± 0.07	0.2
QTc (sn)	0.40 ± 0.02	0.41 ± 0.05	0.6
QTD (sn)	0.05 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.2
QTcD (sn)	0.09 ± 0.03	0.08 ± 0.04	0.7
Kalsiyum (mg/dl)	5.1 ± 0.9	4.7 ± 0.3	0.1
Potasyum (mEq/L)	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.5	0.4
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.6	3.7 ± 0.4	0.06
Globulin (g/dl)	2.7 ± 0.5	3.2 ± 0.9	0.02
T3 (ng/dl)	1.9 ± 0.9	1.9 ± 1.4	0.9
T4 (µg/dl)	10.1 ± 2.5	10.3 ± 4.2	0.8
TSH (mU/L)	2.5 ± 1.4	1.8 ± 0.9	0.2

muştur (2.7 ± 0.5'e karşı 3.2 ± 0.9 p: 0.02) (Tablo 3).

Hastalar iki ayrı yaş grubuna ayrıldığında da (0-6 yaş ve >6 yaş) gruplar arasında QTcD, QTc, QTD açısından, tiroid fonksiyonları, elektrolitler, albümin, globülin ve kümülatif antrasiklin dozları açısından farklılık saptanmazken sadece QT açısından farklılık saptanmıştır (sırasıyla QT 0.31 ± 0.03'e karşı 0.34 ± 0.05, p:0.04). Cinsiyet açısından değerlendirme yapıldığında ise kız ve erkekler arasında farklılık saptanmamış, ancak TSH seviyeleri normal sınırlarda olmasına karşın erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (1.8 ± 0.7'ye karşı 2.7 ± 1.5, p:0.01).

## TARTIŞMA

Antrasiklin grubu kemoterapi ilaçları, özellikle de doxorubisin ve daunorubisin, çocuk ve erişkinlerdeki birçok maliyen hastalığın tedavisinde temel ilaçlardandır. Ancak bu grup ilaçlar alındıkları kümülatif dozla ilişkili olarak geriye dönüşsüz kardiyak hasar ve progressif myokard disfonksiyonuna yol açabilmektedir.

Kemoterapi protokollerindeki antrasiklinlere bağlı myokard hasarı, miyofibrillerde erken toksite ile kayba, sarkoplazmik retikulum ve mitokondride şişmeye yol açarak hücre nekrozu ve takiben fibrozise yol açabilmektedir (5-7). Düşük

dozlarda bile subklinik myokard hasarının olabileceği bildirilmektedir (5-8). Bazı çalışmalarda kemoterapi sonrası ilk dekada kardiyak semptomlar %5-10, subklinik kalp fonksiyon bozuklukları ise hastaların %50'sinden fazla saptanmıştır (9-11). Geç kardiyotoksosite gelişiminde; küçük yaş, yüksek dozlarda antrasiklin uygulanması, takip süresinin uzunluğu ve kız cinsiyette olmanın riski artırdığı gösterilmiştir (9,10).

Kemoterapi alan hastaların rutin izleminde yapılan EKO ve standart EKG ölçümleri ile aritmijenik olabilecek ya da yetmezliğe yol açacak subklinik myokard hasarını ve fibrozisini değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Hastaların yaşam süreleri uzadıkça bu tür problemlerin görülme olasılığının artacağı beklenmektedir. Bir çalışmada tedavi bitiminden sonra 4-20 yıllık bir dönemde kardiyak anormalliklerin %23 oranında olduğu bildirilmiştir (8). EKG'de QT aralığının incelenmesi antrasiklin tedavisi alanlarda kardiyak durumun değerlendirilmesinin ilk basamağıdır. Bu aralık ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonunun indirek bir ölçümüdür (12) ve 12-lead EKG'de uzamış QT aralığının ciddi aritmilerle ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Antrasiklin tedavisi sonrası QT aralığında uzamalar saptanmıştır. Bender ve ark. (13), ilk kez 1984'de antrasiklin tedavisi sırasında QT aralığında uzama olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu hastalarda

QT ve QTc normal olsa da QTD ve QTcD'de uzama olduğu gösterilmiş ve ani ölüm ve kardiyotoksisite için daha erken ve anlamlı belirleyiciler olduğu bildirilmiştir (14,15). QTcD >110 msn (0.11 s) olanlarda ani ölüm riskinin olduğu gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da çocukluk çağında lösemi tedavisi almış ve halen almakta olan hastaların, non-invaziv ve daha hassas yöntemler olarak bildirilen QT ve QTc dispersiyonları ile kardiyak fonksiyonları değerlendirildi. QTD ve QTcD değerleri normal sınırlarda saptandı. Sadece QT süresi tedaviyi tamamlamış olan hastalarda aktif tedavi alan hastalardan daha uzun bulundu, ancak yine de normal sınırlar içinde idi. Tiroid hormonlarının kalbin iletim sistemini etkilediği, hormonal bozuklukların QT aralığında uzamalara yol açtığı bilinmektedir. ABD'de yapılan "The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)" çalışmasında kız cinsiyet, hipokalsemi, hipokalemi, tiroid hastalık öyküsü bulunmasının QTc aralığında uzama ile ilişkisi gösterilmiştir (16). Çalışmamızda da EKG ile eşzamanlı olarak tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum, potasyum düzeylerine bakılmış ve normal sınırlarda bulunmuştur.

Sonuç olarak; kullandığımız kemoterapi protokollerinin (ALL BFM 95 ve TRALL 2000) erken dönemde belirgin kardiyotoksisiteye yol açmadığı görülmüş, sonuçlarımız olgularımızdaki kümülatif dozların güvenli kabul edilen aralıkta olması, tanılarını nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi gibi ilave bir risk faktörü almamış olmaları ve antrasiklin sonrası takip döneminin rölatif olarak kısa olması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak lösemili olguların uzun yıllar bu tür non-invaziv ve hassas yöntemlerle yakından takibinin gerekli olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Gupta M, Thaler HT, Steinherz L. Presence of prolonged dispersion of qt intervals in late survivors of childhood anthracycline therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:533-42.
2. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen TJ. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1995;76:1192-4.

3. Vloka ME, Steinberg JS. QT dispersion: current and future clinical role. *J Invas Cardiol* 1996;8:363-69.
4. Bazett HC. An analysis of time relationships of the heart. *Heart* 1920;7:353-70.
5. Steinherz L, Steinherz P. Delayed cardiac toxicity from anthracycline therapy. *Pediatrician* 1991;18:49-52.
6. Ritchie JL, Singer JW, Thorning D, Sorensen SG, Hamilton GW. Anthracycline cardiotoxicity: clinical and pathologic outcomes assessed by radionuclide ejection fraction. *Cancer* 1980;46:1109-16.
7. Couch RD, Loh KK, Sugino J. Sudden cardiac death following adriamycin therapy. *Cancer* 1981; 48:38-39.
8. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-77.
9. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
10. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-829.
11. Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. *Progress Pediatr Cardiol* 1998;8:121-138.
12. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43(5 suppl 1):1-45.
13. Bender KS, Shematek JP, Leventhal BG, Kan JS. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *J Pediatr* 1984;105:442-44.
14. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden expected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-29.
15. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973-76.
16. Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:363-8.

#### Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜLEN  
Erzene M. 8 Sok. No: 25 D. 14  
Bornova, İzmir  
E-mail: huseyingulen@hotmail.com  
Tel : 0 505 475 32 95  
Fax : 0 236 237 02 13