

## ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİTESİ

\*Dr. Tahir Durmaz, \*\*Dr. Özcan Özdemir, \*Dr. Engin Bozkurt

\*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, \*\*Akay Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği\*, ANKARA

Onkoloji alanında kemoterapi ile bir çok tümör grubunda tedavi ve sağkalım açısından önemli başarılar elde edilmiştir. Antrasiklinler yüksek anti-neoplastik aktiviteleri nedeniyle onkolojide en sık kullanılan ajanlardan biridir ancak antrasiklin grubu ilaçların kullanımı kardiyotoksik etkileri nedeniyle sınırlanmaktadır. Bu yazıda; antrasiklin grubu ilaçların kardiyotoksikite mekanizmaları,

risk faktörleri, antrasiklin tedavisi alan hastaların kardiyotoksikite açısından değerlendirilmesi, takibi ve korunma yolları anlatılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyotoksikite, Antrasiklin, Kardiyomyopati

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2009;13:25-34)

### GİRİŞ

Antineoplastik ajanlara bağlı kardiyotoksikite uzun süredir bilinmektedir. Antrasiklinler yüksek antineoplastik aktiviteleri nedeniyle onkolojide en sık kullanılan ajanlardan biridir<sup>1</sup>. Antineoplastik etkileri ise;

- 1) DNA yapısına girerek makromoleküllerin sentezinin inhibisyonu,
- 2) Serbest radikal üretimine yol açarak DNA hasarına neden olması,
- 3) Direkt hücre zarına toksik etkileri,
- 4) Topoizomerez II enzim inhibisyonu,
- 5) DNA hasarı ve P53 geni aktivasyonu ile apoptozisi uyarması sonucu ortaya çıkmaktadır<sup>2</sup>.

Geçen 30 yıllık dönemde antrasiklinlerin akut lösemi, malign lenfoma gibi hematolojik, meme, akciğer, tiroid gibi solid tümörlerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>. Ancak antrasiklin grubu ilaçların kullanımı kardiyotoksik etkileri nedeniyle sınırlanmaktadır. İlk olarak 1967 yılında doksorubisine bağlı kalp yetersizliği gelişen bir çocuk hasta bildirilmiştir<sup>4</sup>. Retrospektif bir analizde, doksorubisine bağlı konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişme oranları, 400 mg/m<sup>2</sup> dozunda %5, 550 mg/m<sup>2</sup> dozunda %26 ve 700 mg/m<sup>2</sup> dozunda ise %48 olarak bulunmuştur<sup>5</sup>. Klinik olay gelişimine göre düzenlenmiş bir diğer çalışma da ise 550 mg/m<sup>2</sup>'ye kadar dozlarda kardiyotoksikite insidansı %7.5 olarak bulunmuştur<sup>6</sup>. Bakterilerden elde edilen ilk antrasiklin grubu

antibiyotikler daunorubisin ve doksorubisindir. Epirubisin, zorubisin, ezorubisin, aklarubisin, idarubisin, pirarubisin ve mitoksantron ise sentetik antrasiklinlerdir<sup>1,3</sup>. Terapötik dozlarda epirubisine bağlı kardiyotoksikite gelişimi doksorubisine göre çok daha azdır. Kardiyotoksikite insidansı 900 mg/m<sup>2</sup> gibi oldukça yüksek epirubisin dozlarında bile %3'tür (Epirubisinin normal kullanım dozu her üç haftada bir 50-90 mg/m<sup>2</sup>'dir). Mitoksantron (toksik doz aralığı: >100-140mg/m<sup>2</sup>) ve diğer yeni antrasiklinlere bağlı kardiyotoksikite insidansı da oldukça düşüktür<sup>7</sup>. Bu makalede antrasiklin grubu kemoterapotiklere bağlı gelişebilen kardiyotoksikitenin patogenezi, tanısal metodları, klinik seyri ve korunma yöntemleri üzerinde durulmuştur.

**Antrasiklinlerin Hücre İçi Etkileri:** Antrasiklin kardiyotoksikitesinin muhtemel primer hedefleri olarak pek çok hücreyel organelleri sürülmüştür<sup>8</sup>.

Sarkolemma ile ilgili olarak sitoplazmik enzimlerin aşırı miktarlarda ortaya çıkması<sup>9</sup>, anormal sodyum (Na), amino asit transportu ve bozulmuş lektin reseptör agregasyonu<sup>10</sup> gibi pek çok bulgu tanımlanmıştır. Ancak en çarpıcı olan muhtemelen yavaş kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) kanalları aracılığıyla uyardıkları ve sitoplazmada anormal Ca<sup>++</sup> birikimine neden olan Ca<sup>++</sup> transportundaki bozukluktur<sup>11</sup>. Deney hayvanlarındaki çalışmalarda lizozom boyut ve sayısında artış<sup>12</sup>, lizozomal enzim aktivitesindeki değişimin sarkolemmal hasardan önce ortaya çıktığı gösterilmiştir<sup>13</sup>. Mitokondriyal membran antrasiklin kardiyotoksikitesinin ana hedefidir. Morfolojik olarak; mitokondride şişme, lizis, kristallerin bütünlüğünün bozulması ve Ca<sup>++</sup> içeren mitokondri içi cisimlerin oluşumu ile kendini gösterir<sup>14</sup>.

Yazışma Adresi: Dr. Tahir DURMAZ  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Bilkent/ANKARA  
E-mail: drtdurmaz@hotmail.com  
Geliş Tarihi:04.12.2008  
Kabul Tarihi:14.01.2009

Antrasiklinlere bağlı mitokondriyal toksisitenin ana metabolik etkisi ise  $Ca^{++}$  içeriğinin artması ve ATP sentezinin inhibisyonudur<sup>15</sup>. Antrasiklinler sarkoplazmik retikulumda terminal sisternalardaki kanallarda  $Ca^{++}$  salınımını artırarak kontraktıl fonksiyonları bozar<sup>16</sup>.

### ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİTESİNİN PATOGENEZİ ve İLGİLİ HİPOTEZLER

**a-Serbest radikal hipotezi:** Antrasiklinler redoks siklusunu etkiler ve bir molekül antrasiklin birçok serbest radikalin oluşumuna yol açar<sup>17</sup>. Hidrojen radikalleri hücre zarındaki lipidlerin oksidasyonu, mitokondriyal respiratuvar siklusda defekt oluşumu, DNA yıkımı, sülfidril içeren enzimler ile kollajen ve hiyaluridik asit fonksiyonlarında bozulmaya yol açar<sup>18</sup>. Kardiyomyosit hasarındaki anahtar rol antrasiklin kompleksleri ile demir ( $Fe^{+++}$ ) iyonları arasındaki ilişkidir. Bu  $Fe^{+++}$  iyonları hem hidrojen radikallerinin üretiminin katalizörleridir hem de direkt olarak DNA ve hücre zarındaki lipidler üzerinde yıkıcı etkileri vardır<sup>19</sup>. Kalp daha az serbest radikal detoksifiye eden enzimler içerdiğinden hasara daha fazla duyarlıdır<sup>27</sup>. Fogli ve ark.<sup>20</sup> ise reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksidin (NO) aşırı üretimine bağlı kardiyak kontraktılıte azalma olduğunu ve antrasiklinlere bağlı NO sentezindeki bozukluğun kardiyotoksitede önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

**b-Aşırı  $Ca^{++}$  yükü hipotezi:** Antrasiklinler hücre içinde  $Ca^{++}$  artışına neden olarak mitokondriyal işlev bozukluğuna, yüksek enerjili fosfatların tüketimine, kontraktıl fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açar. Önceki çalışmalarda ventrikül miyokardında  $Ca^{++}$  birikimi ve  $Ca^{++}$  içeren cisimcikler gösterilmiş<sup>21</sup> ancak son dönemde ise  $Ca^{++}$  birikiminin antrasiklin kardiyomyopatisinin nedeni değil bir bulgusu olabileceği düşünülmüştür<sup>22</sup>.

**c-Prostaglandin (PG) ve Trombosit Aktive Edici Faktör (TAF) hipotezi:** Antrasiklinler araşidonik asit metabolizmasını etkileyerek prostaglandin (PG) E2, F2 alfa ve tromboksan A2 (TxA2) düzeylerini artırır<sup>23</sup>. Ancak PG'ler ve TxA2'nin nasıl kardiyotoksitesine neden oldukları tartışmalıdır. TAF ise bronko-konstrüksiyona neden olarak hipoksemi artırır, pulmoner vasküler rezistansı yükseltir, sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir, periferik vazodilatasyon, hipotansiyon ve koroner vazospazma yol açarak kardiyak iskemiye neden olur<sup>24</sup>.

**d-Histamin hipotezi:** Bristow ve ark.<sup>24</sup> doksorubisinin histamin salınımını artırdığını ve histamin infüzyonunun miyokarda doksorubisine benzer etkiler oluşturduğunu göstermişlerdir. Histamin-2 (H2) reseptörleri aracılığıyla içeriye  $Ca^{++}$  akımını artırır ve H1 reseptörleri aracılığıyla ritim bozukluklarına

neden olabilir<sup>25</sup>.

**e-Metabolit hipotezi:** Sitoplazmik antrasiklin redüktazlar doksorubisin, daunorubisin ve epirubisini katalize ederek doksorubisinol, daunorubisinol ve epirubisinol gibi alkol metabolitlerini ortaya çıkarırlar. Doksorubisinol doksorubisine göre 50 kat daha fazla toksiktir. Doksorubisinol Ca-Mg ATPaz gibi iyon bağımlı pompaları ve ATP oluşumunu inhibe ederek sarkoplazmik retikulum içine  $Ca^{++}$  alımını önler<sup>26</sup>.

**f-İmmün sistemin rolü:** Oksidatif stres sonrası immünojenik reaksiyonun olaya katılımı antrasiklinlere bağlı kardiyotoksitesinin bir diğer mekanizmasıdır. Huber<sup>27</sup> doksorubisinin miyositlerin plazma membranında hasara ve bunu takiben artmış immün cevaba yol açtığını öne sürmüştür. Hipertansif sıçanlarda yapılan bir çalışmada doksorubisin tedavisi sonrası antijen içeren dendritik hücrelerde artış saptanmış ve bunun antijen ekspresyonunda uyarılma sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür<sup>28</sup>.

Öne sürülen diğer mekanizmalar ise kontraktıl proteinlerin gen ekspresyonunun selektif inhibisyonu<sup>29</sup>, adrenerjik nöron fonksiyon bozukluğunu<sup>30</sup>, topoizomeraz II aktivitesinin inhibisyonu<sup>18</sup> ve antrasiklinlerin sitotoksik aktivitelerinin sonucunda ortaya çıkan sitokinlerin kardiyotoksik etkileridir<sup>31</sup>.

### BULGULAR ve SEYİR

Antrasiklinlerin kalp üzerine toksik etkileri tedavinin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Antrasiklin kardiyotoksitesinin 4 tipi tanımlanmıştır: akut, subakut, kronik ve geç toksisitedir<sup>31,32</sup>.

**Akut komplikasyonlar:** Hastaların %0.4-41'inde görülür<sup>33,34</sup>. Kardiyak aritmiler ilacın uygulanması sırasında veya bir kaç saat sonrasında ortaya çıkar<sup>35</sup>. Atipik repolarizasyon bozuklukları, QRS voltajında azalma, sinüs taşikardisi, ventriküler ve supra-ventriküler ekstra atımlar, QT uzaması en sık görülenlerdir<sup>31,34</sup>. Akut miyokardiyal iskemi nadirdir<sup>1,33-35</sup>. Hastalar genellikle bulgu vermezler ve eğer mevcutsa bulgular kemoterapinin tamamlanmasından sonraki birkaç saat ile hafta içinde düzeler. Nadiren bu değişiklikler (QRS voltajında azalma gibi) kalıcıdır<sup>31,32,36</sup>. Hastaların <0%1'inde ilacın uygulanmasından sonraki kısa süre içinde aritmik nedenlere bağlı kaybedilir<sup>36,37</sup>. Fatal komplikasyonlar özellikle elektrolit dengesizliğinin eşlik ettiği hastalarda ortaya çıkmıştır<sup>37</sup>. Bu nedenle antrasiklin kullanımına bağlı ani ölümlerin önlenmesinde elektrolit dengesizliğinden kaçınılması önem taşımaktadır. Klinik çalışmalarda ilacın dozu<sup>1,34</sup> ve uygulama yöntemleriyle<sup>33</sup> akut komplikasyonların sıklık ve şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır. Birçok öte göre akut kardiyotoksitesinin tespiti tedavinin devamı için bir kontrendikasyon değildir<sup>1,34</sup>. Ancak bazı yazarlar

Şekil 1: Risk faktörleri

### *Hasta ile ilişkili risk faktörleri*

- Kadının cinsiyet
- Yaş (15 yaş altı ve 65 yaş üstü)
- Diabetes mellitus varlığı
- Beslenme bozukluğu
- Eşlik eden hipertansiyon ve diğer kalp hastalıklarının varlığı (özellikle düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile birlikteyse)
- Kalbi içine alan radyoterapi uygulanması

### *İlaç ile ilgili risk faktörleri*

- 500-550 mg/m<sup>2</sup>'yi aşan toplam doz
- Yüksek tek doz bolus veya kısa süreli intavenöz infüzyonlar
- Günlük 50 mg/ m<sup>2</sup> üzerindeki dozlar
- Siklofosfamid, mitomisin-C, mitramisin, etopozid, sisplatin (artmış miyokardiyal toksisite) veya yüksek doz metotreksat (hepatik metabolizmanın azalması) ile birlikte kullanım
- Daha önce antrasiklin uygulanmış olması



düşük QRS voltajı gibi akut dönem bulgularının görüldüğü hastalarda kardiyomyopatinin daha sık olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>33</sup>.

**Subakut kardiyotoksisite:** Nadirdir ve seyri akut reaksiyonlara göre daha az belirgindir. Antrasiklinlerin son dozundan birkaç gün veya hafta sonrasında ortaya çıkar<sup>38</sup> ve en sık bulgusu toksik miyokardit ve/veya perikardittir<sup>1,31,32</sup> (perikardit-miyokardit sendromu).

**Kronik kardiyotoksisite:** Kalp kası hücresine tekrarlanan antrasiklin maruziyeti sonrasında ortaya çıkar ve hastaların %0.4-23'ünde görülür<sup>31,33</sup>. Kemoterapiden birkaç hafta veya ay sonra genellikle sol nadiren de her iki ventrikülü içeren ciddi kalp yetersizliği gelişebilir. Klinik bulgular farklı değildir; egzersiz toleransında azalma, efor dispnesi, sağ kalp yetersizliği bulguları, kardiyomegali, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) azalma saptanır<sup>31,32,38</sup>. Hastalık nadiren akciğer ödemi veya kardiyojenik şok olarak kendini gösterir<sup>1,31</sup>. Kemoterapiden sonraki ilk dört haftada kalp yetersizliği gelişenlerde prognoz daha kötü iken<sup>1</sup>, çocuklarda seyir daha iyidir<sup>33</sup>.

**Geç kardiyotoksisite:** Kemoterapinin tamamlanmasından sonraki birkaç yıl içinde tanımlanmıştır<sup>33,38,39</sup> ancak 20 yıla kadar gelişebilir<sup>32</sup>. Nispeten daha düşük

total dozlarda (<480 mg/m<sup>2</sup>) kemoterapi uygulanan hastalarda görülmüştür<sup>40</sup>. Geç toksisite KKY, aritmi, ileti problemleri ve ani ölüm gibi klinik bulgularla kendini gösterir. Aritmi ve ileti bozuklukları nadiren asemptomatiktir. Ventriküler taşikardi antrasiklin kemoterapisi uygulanan hastaların %3'ünde 1 yıldan sonra görülürken, 2. derece AV blok, ventriküler fibrilasyon da kaydedilmiştir<sup>31,33,38-40</sup>. En az 10 yıl önce doksorubisin tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %5'inde klinik KKY ve semptomatik aritmiler görülebilir<sup>33</sup>. Geç kardiyotoksitenin sıklık ve şiddeti antrasiklin tedavisinden sonraki süre uzadıkça artmaktadır. Steinherz ve ark.<sup>32</sup> antrasiklin kemoterapisi tamamlandıktan sonra 10 yıldan uzun süre geçen hastaların %38'inde, 10 yıldan az süre geçenlerin ise %18'inde EF'de azalma saptamışlardır. Geç kardiyotoksisite ilaç büyüme döneminde uygulananlarla<sup>32</sup> kadınlarda<sup>41</sup> daha siktir. Geç kardiyotoksisite gelişimini artıran diğer faktörler ise yüksek doz ilaç uygulanması<sup>32</sup>, beraberinde mediastinal ışın tedavisi uygulanmasıdır<sup>41</sup>. Kemoterapiyi takip eden ilk yıl içinde noninvaziv yöntemlerle dolaşım sisteminde bozukluk saptanan hastalarda geç kardiyotoksisite riski daha yüksek bulunmuştur<sup>32</sup>. Geç kardiyotoksitenin patogenezi bilinmemektedir. Ancak antrasik-

linlerin miyokartta büyüme bozuklukları, miyosit kaybına neden olduğu ve böylelikle hemodinamik kalp rezervini tükettiği düşünülmektedir<sup>41</sup>. Yaşla artan kardiyak afterload ve kompensasyon mekanizmalarının da azalmasıyla birlikte kardiyomiyopatinin klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur<sup>42</sup>.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisite gelişimini artıran risk faktörleri iki alt grupta toplanabilir:

1. Hasta ile ilişkili,
2. İlaç dozu ve uygulama ile ilişkili risk faktörleri (Şekil 1).

## TANI

Antrasiklin tedavisi sonrası muhtemel kardiyak komplikasyonların tespit ve takibi için istirahat elektrokardiyogramı (EKG), 24-saatlik EKG kaydı, telekardiyogram, kardiyak enzimlerin tespiti, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve miyokardiyal biyopsi uygulanabilmektedir.

**Elektrokardiyogram:** Akut toksisite sırasında görülebilecek EKG değişiklikleri kısa süreli olduğundan tespiti için genellikle 24-saatlik holter monitörizasyonu gereklidir<sup>34</sup>. Ancak biventriküler aşırı yüklenmeyi düşündüren QRS amplitüdlerindeki azalma erken kardiyotoksisite için uyarıcı olabilir<sup>50</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada düzeltilmiş QT mesafesindeki uzamanın doksorubisin kullanan hastalarda subklinik kardiyomiyopatinin saptanmasında kullanılacak basit bir yöntem olduğu gösterilmiştir<sup>51</sup>. Diğer bir çalışmada ise EKG parametrelerinin (ventriküler de-repolarizasyon parametreleri ve dispersiyonları) antrasiklin grubu antibiyotiklere bağlı artmalar ve geç kardiyotoksisite için erken bir prediktör olamayacağı belirtilmiştir<sup>52</sup>.

**Kardiyak enzimler:** Kreatin fosfokinaz enziminin miyokardiyal fraksiyonu (CK-MB) gibi kardiyak enzimlerin de klinik yararlılığı kısıtlıdır<sup>35</sup>. Benzer şekilde troponin T düzeylerinin tespiti de kardiyotoksitenin belirlenmesinde düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir<sup>38</sup> ve kullanımları konusunda daha ileri çalışmalar ihtiyaç vardır<sup>53</sup>. Son dönemde yapılan bir klinik çalışmada natriüretik peptid B kan düzeyinin takibinin antrasikline bağlı erken kardiyomiyosit hasarının tespitinde yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>54</sup>. Ancak diğer bir çalışmada ise sol ventrikül EF'da azalmanın 200 mg/m<sup>2</sup> gibi dozlarda başlayabildiği fakat plazma natriüretik peptidlerdeki artmanın 400 mg/m<sup>2</sup> doza kadar saptanamadığı bulunmuştur<sup>55</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kümülatif doksorubisin dozu 420 mg/m<sup>2</sup> ile 120-360 mg/m<sup>2</sup> arasında olan hastaların serum BNP düzeyleri benzer bulunmuştur<sup>56</sup>.

Küçük çaplı çalışmalarda giderek artan endotelin-1 düzeylerinin takiplerinde KKY gelişen hastalarda sol ventrikül EF'u düşmeden önce ortaya çıktığı saptanmıştır<sup>57</sup>.

**Ekokardiyografi:** Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinin tanısında oldukça yararlı olsa da diğer kalp yetersizliği nedenlerinden bu ilaçların kullanımına bağlı kardiyak hasarı ayırt etmek mümkün değildir<sup>58</sup>. Antrasiklin kardiyomiyopatinin tanısında fraksiyonel kısalma, izovolemik relaksasyon, EF gibi ekokardiyografik parametrelerin düzenli takibi yararlıdır<sup>31,58</sup>. Ancak ekokardiyografi ile hemodinamik bozulmaya neden olmayan erken dönemdeki değişikliklerin tespiti mümkün değildir. Yine de birçok merkezde en sık olarak ekokardiyografik olarak sol ventrikül EF ve fraksiyonel kısalma ölçümü kullanılmaktadır. Diyastolik parametrelerin ölçümünün ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun antrasikline bağlı kardiyomiyopatinin erken tespitinde yararlı olabileceği ileri sürülmüşse de sonuçlar tartışmalıdır<sup>59,60</sup>. Diyastolik fonksiyondaki bozulmanın bazı hastalarda antrasiklinlere bağlı gelişebilen ve restriktif kardiyomiyopatiye benzeyen endokardiyal fibröz kalınlaşmaya bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>61</sup>.

**Kardiyak kateterizasyon ve radyonüklid görüntüleme yöntemleri:** Kateterizasyon gibi girişimsel metotlar erken kardiyak hasarın tespitinde yeterince özgül değildir<sup>1,31,58</sup>. Bristow ve ark.<sup>58</sup> sağ kalp basınçları, pulmoner kapiller saplama basıncı (PCWP), pulmoner arter basıncı, kardiyak output ve fonksiyonel mitral yetersizliğin antrasiklin tedavisi uygulanan hastaların çoğunluğunda değişim göstermediğini bulmuşlardır. Benzer şekilde radyoaktif izotoplarla yapılan anjiyokardiyografinin de duyarlılığı düşüktür<sup>31,62</sup>. Ancak Schwartz ve ark.<sup>62</sup> antrasikline bağlı kalp yetersizliğinin önlenmesinde sol ventrikül EF'nun seri olarak radyonüklid metotlarla tespitine dayanan bir kılavuz geliştirmişlerdir. Tedavi öncesi sol ventrikül EF %30 ve altında olan hastalara antrasiklin uygulanmamalıdır. EF %30-50 olanlar doksorubisin tedavisi alabilirler ancak ölçümler her dozdan sonra tekrarlanmalıdır. EF %50 ve üzerinde olan hastalarda eğer başka risk faktörü yoksa ölçümler kümülatif 250-300 mg/m<sup>2</sup> ve 450 mg/m<sup>2</sup> dozunda tekrarlanmalıdır. EF'da >%10 azalma, bazal EF>%50 olan hastalarda EF'nun %50'nin altına, bazal EF %30-50 olanlarda ise %30'un altına düşmesi halinde tedavi kesilmelidir. Tüm bu metodların ateş, anemi, septisemi, böbrek yetersizliği ve after load düşüklüğü gibi neoplastik hastalıklara sıklıkla eşlik eden fonksiyonel parametrelerden etkilendiği bilinmelidir. Egzersiz radyonüklid çalışmaları subklinik antrasikline bağlı kardiyotoksitenin tespiti olasılığını artırmak-

tadır<sup>63</sup>. İstirahat değerleriyle karşılaştırıldığında egzersiz sırasında EF'da %5 ve üzerinde artış olması antrasikline bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu gelişimi için yüksek risk bulgusu olarak kabul edilmektedir<sup>64</sup>. Egzersiz ekokardiyografi çocuklarda antrasiklin tedavisi sonrası latent kardiyak fonksiyon bozukluğunun tespitine olanak sağlayan kolay uygulanabilir bir metottur<sup>65</sup>.

**Endomiyokardiyal biyopsi:** Antrasiklinlere bağlı hücresel değişikliklerin mikroskopik inceleme ile tespiti mümkündür<sup>1,38</sup>. Elektron mikroskopisinde ilk olarak nükleer kromatin dağılımı bozulmakta daha sonra ise sitoplazma ve mitokondride dejenerasyon, musküler fibrillerde yıkım ve perianjiyofibrozis gelişmektedir<sup>18,66</sup>. Bu değişikliklerin şiddeti 1 ile 3 arasında derecelendirilmektedir<sup>1</sup>. Bu indeks 200-400 mg/m<sup>2</sup> dozunda doksorubisin alan ve bilinen kardiyak hastalığı olmayan kişilerde 1 iken, 400-500 mg/m<sup>2</sup> doksorubisin sonrası 1.5, 500 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki dozlarda ise 2'ye yaklaşmaktadır<sup>1</sup>. Miyokardiyal biyopsi ile yalnızca antrasiklinlere bağlı olmayan değişiklikler de tespit edilebileceğinden bu biyopsi bulgularının klinik ve hemodinamik bulgularla birlikte değerlendirilmesi şarttır. Son dönemde yapılan deneysel bir çalışmada daunorubisine bağlı kardiyotoksitesinin histopatolojik bulguları ile hemodinamik ölçümler (EF, dP/dt gibi) ve troponin T düzeylerinin uyumlu olduğu gösterilmiştir<sup>67</sup>. Ancak bu girişimsel yöntemin sağ ventrikülden alınan örneklerin genellikle sol ventrikül etkilendiğinden<sup>57</sup> kardiyak hasarı tam olarak yansıtamayacağı gibi önemli bir kısıtlılığı vardır. Antrasiklin tedavisi sonrası iskelet kasındaki değişimlerin kardiyomiyositlerde görülene benzer olduğu ve bu metodun daha basit ve güvenilir olduğu ileri sürülmüşse de<sup>68</sup> genel kabul görmüş bir yöntem değildir.

**Diğer tanı yöntemleri:** Son dönemde yapılan çalışmalarda 111-indiyum ile işaretlenmiş antimiyozin antikoları, J-23-MİBİ (hexakis-2-metoksi izobutil izonitrit) kardiyografi, P-31 ile spektroskopi gibi daha modern radyoizotop yöntemleriyle antrasiklinlere bağlı kardiyak hasarın daha erken tespitinin mümkün olabileceği düşünülmektedir<sup>38</sup>.

## KORUNMA

Antrasiklin kardiyotoksitesitesinin önlenmesi amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda çeşitli metodlarla kardiyotoksitesinin kısmen önlenildiği gösterilmiştir. Korunmada en önemli konulardan birisi antrasiklinlere bağlı kardiyak yan etkilerin kişiler arasında çok fazla değişiklik gösterebilmesidir. Bu nedenle yapısal veya fonksiyonel kardiyak hasarın tespiti, ilacın

kesilmesinin kararlaştırılabilmesi için hastaların takibi ve tetkiklerin düzenli olarak tekrarı gereklidir.

**1-Doksorubisin analoglarının kullanımı ve formülasyondaki değişiklikler:** İdarubisin, epirubisin, zorubisin, alkarubisin, ezorubisin ve mitoksantron gibi yeni doksorubisin analogları ile yapılan klinik ve pre-klinik çalışmalarda eşdeğer antineoplastik dozlarda benzer kardiyak yan etkiler görülmüştür<sup>1,38</sup>. Ancak epirubisin<sup>69</sup>, idarubisin<sup>70</sup> ve mitoksantronla<sup>71</sup> doksorubisinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda 2. kuşak bu doksorubisin analoglarının daha az kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir.

Kardiyotoksitesitenin azaltılması için diğer bir strateji ise lipozomal antrasiklinlerin geliştirilmesidir. Lipozomlar fagositik retiküloendotel hücreler ve sinüzoidal kapiller sistemler açısından zengin olan dalak ve karaciğer gibi organlarca daha fazla tüketilirken bu yapılar açısından fakir olan iskelet ve kalp kası daha az lipozom alacaktır. 500 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde lipozomal doksorubisin tedavisinin güvenilirliğinin araştırıldığı 8 faz I ve II çalışmanın geriye dönük analizinde lipozomal antrasiklinlerle kardiyotoksitesitenin azaltılabildiği gösterilmiştir<sup>72</sup>. LITE çalışmasının sonuçları lipozomal doksorubisin preparatlarının kullanımı<sup>73</sup> ve güvenilirliği konusunda aydınlatıcı olacaktır.

Nanoteknoloji, ajanların uygun kombinasyonunun seçilmesini, bu ajanlarla kanser dokularının erken dönemde hedeflenerek sağlam dokular korunarak tedavisini sağlamaktadır<sup>74</sup>. Nanopartiküller manyetik, optik veya yapısal özellikleriyle önemli avantajlar sağlamaktadır. Doksorubisinin insan serum nanopartiküllerine bağlı olarak uygulanmasının yarattığı toksik etkilerin incelendiği çalışmada nano-taşıyıcılar kullanıldığında kardiyak toksitesitenin azaldığı gösterilmiştir<sup>75</sup>. Doksorubisinin nano-şeklinin daha az toksik olması nanopartiküller tarafından düzenlenen ilacın biyo-dağılımının değişmesi ile açıklanabilir.

**2-Antrasiklin uygulamasındaki değişiklikler:** Haftalık düşük doz antrasiklin uygulanan hastalarda her üç haftada bir aynı dozun uygulandığı hastalara göre daha az kardiyotoksitesite geliştiği gösterilmiştir<sup>66</sup>. Ayrıca 48-96 saatlik uzun süreli infüzyonlar sonrasında kardiyak yan etkilerin daha düşük olduğu görülmüştür<sup>61</sup>. Hızlı tek doz 450 mg/m<sup>2</sup> doksorubisin infüzyonu ile karşılaştırıldığında 48-96 saatlik infüzyonlarla toplam 800-1000 mg/m<sup>2</sup> doksorubisinin daha düşük kardiyak yan etkiyle uygulanması mümkündür<sup>1</sup>. Ancak kabul edilen görüş doksorubisin için total doz olarak 450 mg/m<sup>2</sup> dozunun aşılmasıdır<sup>1,2,4</sup>.

**3-Farmakolojik kardiyak korunma:** Antrasiklin

**Tablo 1:** Doksorubisine bağlı kardiyotoksitesinin önlenmesinde kullanılan diğer ilaç ve antioksidan ajanlar

İlaç	Doz	Kaynak
Fullerenol	50,100 ve 200 mg/kg	88
Eritropoietin	1 U/mL	89
Amifostin	300 mg/kg	90,91
Levosimendan	0.14 µg/kg/dak.	92
L-karnitin	3 gr önce, 1 gr 21 gün sonra	93
Nebivolol	5 mg/kg/gün 6 gün	94
Kannabinoid-1 antagonisti	10 mg/kg	95

kardiyotoksitesinin patogenezi ve serbest oksijen radikallerinin patogenezdaki önemi anlaşıldıktan sonra E vitamini, askorbik asit, koenzim Q gibi antioksidanlar ile yapılan çalışmalarda istenilen korumanın sağlanamadığı görülmüştür<sup>1,38,76</sup>.

**Deksrazoksan:** Günümüzde antrasiklin kardiyotoksitesine karşı en etkili ve ümit verici ajandır. Hücre içindeki demire bağlanarak antrasiklin-demir kompleksinden demiri ayıran ve böylelikle serbest radikal oluşumunun önlenmesini amaçlayan bir ilaçtır (Dexrazoxane, ICRF-187, cardioxan). Deksraksanının ayrıca bağışıklık sistemini ve topoizomeraz II enzim aktivitesini düzenleyici etkileri vardır<sup>42</sup>. Çalışmalarda deksrazoksanın antrasiklinlere bağlı kardiyomyopati gelişimini belirgin olarak azalttığı görülmüştür<sup>77,78</sup>. Ancak hiçbir çalışmada tam korunma sağlanamadığı gibi geç kardiyovasküler etkilerin önlenmesindeki etkinliği de bilinmemektedir<sup>78</sup>. FDA deksrazoksanın 300 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki kümülatif doksorubisin dozlarında yetişkinlerde kullanımını onaylamıştır<sup>79</sup>. Deksraksan doksorubisin başlanmadan önce intravenöz yavaş uygulama veya hızlı infüzyon şeklinde ve doksorubisin dozunun 10 katı dozunda uygulanır.

**MonoHER:** Bir serbest radikal alıcısı olan flavanoid monoHER'in fareler üzerinde doksorubisinin antitümöral etkisinin değiştirmeksizin kardiyak toksiteye karşı koruma gösterdiği saptanmıştır. Ancak insanlardaki koruyucu etkin dozunun çok daha yüksek olması gereklidir<sup>80</sup>. Yakın dönemde monoHER'in farelerde yaklaşık 5 kat düşük dozlarda total kalp koruması sağlayan bir derivativesi olan "Frederine" geliştirilmiştir ancak bu ilacın etkinliğinin belirlenmesi için klinik çalışmalar ihtiyaç vardır<sup>81</sup>.

**Lipid düşürücü ajanlar:** Lipid düşürücü ajanların antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerini azaltabileceği görülmüştür<sup>82</sup>. Doksorubisin ve probukol ile tedavi edilen farelerde antioksidan enzimlerin arttığı, lipid peroksidasyonunun azaldığı ve miyokardiyal hasarın azaldığı gösterilmiştir<sup>83</sup>. Feleszko ve ark.<sup>84</sup> ise lovas-

tatin verilen farelerde doksorubisinin hem antitümöral etkinliğinin arttığı hem de kardiyotoksitesinin azaldığını göstermişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise diğer çalışmalara benzer şekilde doksorubisine bağlı kardiyotoksitesinin patogenezinde miyokardiyal antioksidan enzimlerde azalma, serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artmanın rol oynayabileceği ve pentoksifilin doksorubisine bağlı ağır kardiyak toksiteyi önleyebileceği gösterilmiştir<sup>85</sup>. Diğer bir çalışmada da<sup>86</sup> bir somatostatin analogu olan oktreotid verilen tavşanlarda kardiyotoksitede azalma eğilimi gözlenmiştir. Yine ülkemizde Narin F ve ark.<sup>87</sup> tarafından yapılan bir çalışmada L-triptofanın doksorubisine bağlı ağır kardiyak toksiteyi önleyebileceği gösterilmiştir. Doksorubisine bağlı kardiyotoksite gelişimini önleyebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilen diğer ilaç ve antioksidan maddeler tabloda sunulmuştur<sup>88-95</sup> (Tablo 1).

Klinik modern onkolojide antrasiklinlerin tedavide kullanımı en önemli başarılarından biridir. Amerika'da 1974-1990 arasında tamamen kür sağlanan kanserli çocukların %50'sinden fazlasında antrasiklinlerin kullanılmış<sup>42</sup> olması hem bu ilaçların yaygın kullanımını hem de etkinliğini göstermektedir. Ancak kardiyak toksite antrasiklinlerin kullanımını sınırlandıran en önemli sorundur. Kardiyotoksiteyi önlemek amacıyla günümüze kadar yapılan çalışmalar istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Kalıcı miyokard hasarı ilaçların daha yaygın ve yüksek dozlarda kullanımına imkân vermemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Holland J, Frei III E, Bast R, et al. Cancer medicine. Lea and Febiger, Philadelphia, London, 1993;2339-45.
2. Mimotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004;56:185-229.
3. Havlin K. An overview of anticancer drug-induced cardiac complications. Cancer Ther Update 1992;12:2-6.
4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Kornofsky DA. Daunomycin, antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease: clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. Cancer 1967;20:333-53.
5. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869-79.

6. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-17.
7. Cirillo R, Sacco G, Venturella S, Brightwell J, Giachetti A, Manzini S. Comparison of doxorubicin and MEN 10755 induced long-term progressive cardiotoxicity in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 100-108.
8. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart. A concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:817-28.
9. Tritton TR, Yee G. The anticancer agent adriamycin can be actively cytotoxic without entering cells. *Science* 1982;217:248-50.
10. Solie TN, Yuncker C. Adriamycin changes in translocation of sodium ions in transporting epithelial cells. *Life Sci* 1978;221:1907-20.
11. Harada H, Cusack BJ, Olson RD, et al. Taurine deficiency and doxorubicin: Interaction with the sarcolemmal calcium pump. *Biochem Pharmacol* 1990;39:745-51.
12. Singal PK. Ultrastructural evidence for increased sensitivity of hypertrophied heart to adriamycin. *Perspect Cardiovasc Res* 1983;7:197-209.
13. Singal PK, Segstro RJ, Singh RP, Kutryk MJ. Changes in lysosomal morphology and enzyme activities during the development of adriamycin-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 1985;1:139-47.
14. Jennings RB, Ganote CE. Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemia. *Circ Res* 1976;38 (suppl I): 180-91.
15. Singal PK, Pierce GN. Adriamycin stimulates low affinity Ca binding and lipid peroxidation but depresses myocardial function. *Am J Physiol* 1986;250:419-25.
16. Kim DH, Landry AB, Lee YS, Katz AM. Doxorubicin-induced calcium release from terminal cisterna of skeletal muscle. *J Biol Chem* 1985;260:7349-55.
17. Olson RD, Boerth RC, Gerber JG, Nies AS. Mechanism of adriamycin toxicity: evidence for oxidative stress. *Life Sci* 1981; 29:1393-1401.
18. Cummings J, Willmott N, Smyth J. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. *Eur J Cancer* 1991;27:532-35.
19. Robison TW, Giri SN. Effects of chronic administration of doxorubicin on heart phospholipase A2 activity and in vitro synthesis and degradation of prostaglandins in rats. *Prostaglandins Leukotriens Med* 1987;26:59-74.
20. Fogli S, Nier, P, Breschi ML. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. *FASEB J* 2004; 18: 664-75.
21. Olson HM, Young DM, Prieur DJ, LeRoy AF, Reagan RL. Electrolyte and morphological alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am J Pathol* 1974;77:439-54.
22. Jensen RA. Doxorubicin cardiotoxicity: contractile changes after long term treatment in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:197-203.
23. Das UN. Possible role of prostaglandins in the pathogenesis of cardiomyopathies. *Med Hypotheses* 1981;7:651-7.
24. Bristow MR, Kantrowitz NE, Harrison WD, Minobe WA, Sageman WS, Billingham ME. Mediation of subacute anthracycline cardiotoxicity in rabbits by cardiac histamine release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:913-19.
25. Klugman FB, Decorti G, Candussio L et al. Inhibitors of adriamycin-induced histamine release in vitro limit adriamycin cardiotoxicity in vivo. *Br J Cancer* 1986;54:743-48.
26. Boucek RJ, Olson RD, Brenner DE et al. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps: a correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *J Biol Chem* 1987; 262: 15851-56.
27. Huber SA. Doxorubicin-induced alterations in cultured myocardial cells stimulate cytolytic T-lymphocyte responses. *Am J Pathol* 1990;137:449-56.
28. Zhang J, Herman EH, Ferrans VJ. Dendritic cells in the hearts of spontaneously hypertensive rats treated with or without ICRF-187. *Am J Pathol* 1993;142:1916-26.
29. Ito H, Miller S, Billingham M et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:4275-79.
30. Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y et al. Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1992;33:208-14.
31. Shan K, Lincoff A, Young J. Anthracycline-induced toxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
32. Steinherz L, Steinherz P, Tan Ch et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-77.
33. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19:529-42.

34. Freiss G, Boyd J, Geer M, Garcia J. Effects of fist-dose doxorubicin on cardiac rhythm as evaluated by continous 24-hour monitoring. *Cancer* 1985; 56:2762-64.
35. Von Hoff D, Rozenzweig M, Piccart M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin Oncol* 1982;9:23-33.
36. Wortman J, Lucas V, Pharm B et al. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer* 1979;44:1588-91.
37. Lacasse Y, Bolduc P. Sudden death in leukemic patients treated with doxorubicin. *Can J Cardiol* 1992;8:53-56.
38. de Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: Principles and practice of oncology*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1997; 2739-47.
39. Lipshultz S, Colan S, Gelber R et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324: 808-15.
40. Goorin A, Chauvenet A, Perez- Atayde A, et al. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr* 990;116: 144-47.
41. Lipshultz S, Lipsitz S, Mone S et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*, 1995;332:1738-43.
42. Lipshultz S. Dexrazoxane for protection against cardiotoxic effects of anthracycline in children. *J Clin Oncol* 1996;14:332-33.
43. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19:191-6.
44. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobsen JS. Doxorubicin, cardiac risk factors and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159-65.
45. 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;15:1544-52.
46. Merill J, Greco F, Zimble H et al. Adriamycin and radiation: synergistic cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1975;82:122-23.
47. Kushner J, Hansen V, Hammar S. Cardiomyopathy after widely seperated courses of adriamycin exacerbated by actinomycin- D and mithramycin. *Cancer* 1975;36:1577-84.
48. Watts R. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400mg/m<sup>2</sup>: Evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol* 1991;36:217-18.
49. Obama M, Cangir A, Van Eys J. Nutritional status and anthracycline cardiotoxicity in children. *South Med J* 1983;76:577-78.
50. McQuillan P, Morgan B, Ramwell J. Adriamycin cardiomyopathy. Fatal outcome of general anasesthesia in child with adriamycin cardiomyopathy. *Anasthesia* 1988;43:301-304.
51. Barçın C, Safalı M, Köse S, et al. Doksorubisine bağlı kardiyomiyopatinin saptanmasında düzeltilmiş QT intervali takibi: Deneysel bir çalışma. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2001;29:354-59.
52. Tuncer C, Büyükberber S, Aydoğdu İ ve ark. Antrasiklin gurbu antibiyotiklerin sol ventrikül fonksiyonları, ventriküler de-repolarizasyon parametreleri ve dispersiyonları üzerine etkileri. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1998; 8:133-39.
53. Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclercq F, Rossi M, Pau B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997;8:537-41.
54. Erkus B, Demirtaş S, Yarpuzlu AA, Can M, Genç Y, Karaca L. Early prediction of anthracycline induced cardiotoxicity. *Acta Paediatr* 2007; 96:506-509.
55. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999;62:135-41.
56. Kısmet E, Demirkaya E, Yurttutan N, et al. Doksorubisin tedavisi uygulanan solid tümörlü çocuklarda serum BNP düzeyi. *Gülhane Tıp Derg* 2004;26:38-42.
57. Yamashita J, Ogawa M, Nomura K. Plasma endothelin-1 and doxorubicin cardiotoxicity. *N Engl J Med* 1994;331:1528-29.
58. Bristow M, Mason J, Billingham M, Daniels J. Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;1265-69.
59. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:184-88.
60. Cottin Y, Touzery C, Coudert B et al. Impairment

- of diastolic function during short term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J* 1995;73:61-64.
61. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: hemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55:274-82.
  62. Schwartz R, McKenzie W, Alexander J et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
  63. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981;102:709-18.
  64. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuehl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983;106:1048-56.
  65. Smibert E, Carlin JB, Vidman S, Wilkonson LC, Newton M, Weintraub RG. Exercise echocardiography reflects cumulative anthracycline exposure during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:556-62.
  66. Torti F, Bristow M, Howes A et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745-49.
  67. Simurek T, Klimtova I, Kaplanova J et al. Rabbit model for in vivo study of anthracycline induced heart failure and for the evaluation of protective agents. *Eur J Heart Fail* 2004;6:377-87.
  68. Nerski J, Daskal Y, Busch H. Comparison of adriamycin-induced nucleolar segregation in skeletal muscle, cardiac muscle and liver cells. *Cancer Treat Rep* 1978;62:771-79.
  69. Jain KK, Casper ES, Geller NL et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:818-26.
  70. Lopez M, Contegiacomo A, Vici P et al. A prospective randomized trial of doxorubicin versus idarubicin in treatment of advanced breast cancer. *Cancer* 1989;25:13-18.
  71. Henderson I, Allegra J, Woodcock T et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:560-71.
  72. Gabizon A, Dagan A, Goren D, Barenholz, Foks Z. Liposomes as in vivo carriers of adriamycin: reduced cardiac uptake and preserved antitumor activity. *Cancer Res* 1992;42:4734-39.
  73. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R et al. Appraising cardiotoxicity associated with liposomal doxorubicine by means of tissue Doppler echocardiography end-points Rationale and design of the LITE (Liposomal doxorubicin-Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol* 2008.
  74. Ferrani M. Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges. *Nature* 2005;5:161-71.
  75. Pereverzeva E, Treschalin I, Bodyagin d et al. Influence of the formulation on the tolerance of nanoparticle-bound doxorubicin in healthy rats: Focus on cardio- and testicular toxicity. *Int J Pharm* 2007;337:346-56.
  76. Legha S, Benjamin R, Wang Y. Evaluation of alfa-tocopherol against adriamycin toxicity in humans. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1981;176-79.
  77. Swain S, Whaley F, Gerber M et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32.
  78. Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients-receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs* 1998;56:385-403.
  79. Lipp. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. Anticancer toxicity. Prevention, management and clinical pharmacokinetics. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 471-88.
  80. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaar H-J. Complications of treatment. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30:181-91.
  81. Acker FAA, Boven E, Kramer K, Haenen GRMM, Bast A, Vijgh WJF. Frederine, a new and promising protector against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Clin Cancer Res* 2001;7:1378-84.
  82. Iliskovic N, Singal PK. Lipid lowering: An important factor in preventing adriamycin-induced heart failure. *Am J Pathol* 1997;150:727-34.
  83. Siveski-Iliskovic, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation* 1995;91:10-15.
  84. Feleszko W, Mlynarczuk I, Balkowiec-Iskra EZ, et al. Lovastatin potentiates antitumour activity and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin in three tumour models in mice. *Clin Cancer Res*

- 2000;6:2044-52.
85. Narin F, Demir F, Akgün H, et al. Dokсорubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksosite ve kardiyotoksosite üzerine pentoksifilin etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:279-87.
  86. Barçın C, Kurşaklıoğlu H, Safalı M, et al. Dokсорubisin kardiyotoksitesinin önlenmesinde oktreotidin etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:18-23.
  87. Narin F, Demir F, Akgün H, Baykan A, Koçer D, Üzüm K. Dokсорubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksosite ve kardiyotoksosite üzerine L-triptofanın etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005;27:7-16.
  88. Djordjevic-Milic V, Dragojevic A, Dobric S et al. Influence of fullerene C60(OH)24 on doxorubicin induced cardiotoxicity in rats. *Mater Sci Forum* 2006;518:525-29.
  89. Fu P, Arcasoy MO. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:372-78.
  90. Dragojevic-Simic VM, Jacevic VM, Bokonjic DR et al. Protective effect of amifostin on doxorubicin-induced cardiac and renal toxicity in rats. *Toxicol Lett* 2006;164:257.
  91. Yaylacı M, Tüken O, Arun SS, Şehnazlı G, Öztürk A, Üskent N. Dokсорubisine bağlı kardiyotoksitenin azaltılmasında amifostinin sitoprotektif etkinliğinin deneysel olarak gösterilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2000;15:166-70.
  92. Garcia JAP, Simvoulidis LFN, Salluh JIF et al. Levosimendan in acute decompensation of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 2008;243:96-104.
  93. Waldner R, Laschan C, Lohninger A, et al. Effects of doxorubicine-containing chemotherapy and a combination with L-Carnitine on oxidative metabolism in patients with non-Hodkin lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:121-28.
  94. de Nigris F, Rienzo M, Schiano C et al. Prominent cardioprotective effects of third generation beta blocker nebivolol against anthracycline-induced cardiotoxicity using the model of isolated perfused rat heart. *Eur J Cancer* 2008;44:334-40.
  95. Mokhopadhyay P, Batkai S, Rajesh M et al. Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:528-36.