

# Dokсорubisine Bağlı Kardiyomiyopatinin Saptanmasında Düzeltilmiş QT İntervalı Takibi: Deneysel Bir Çalışma

Uz. Dr. Cem BARÇIN, \*Y. Doç. Dr. Mükерrem SAFALI, Y. Doç. Dr. Sedat KÖSE,  
Doç. Dr. Hürkan KURŞAKLIOĞLU, Y. Doç. Dr. Kürşat ERİNÇ, Prof. Dr. Ersoy IŞIK,  
Prof. Dr. Ertan DEMİRTAŞ

GATA, Kardiyoloji ve \*Patoloji Anabilim Dalları, Ankara

## ÖZET

Antrasiklin grubu antineoplastik bir ilaç olan dokсорubisinin kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki doza bağlı ortaya çıkan kronik kardiyomiyopatidir. Dokсорubisin uygulanan hastalarda kardiyak etkilenmenin henüz subklinik evrelerde saptanması tedavinin kesilmesi açısından çok önemlidir. Bu deneysel çalışmada dokсорubisine bağlı kardiyomiyopatinin erken dönemde saptanmasında düzeltilmiş QT intervalı (QTd) takibinin değeri incelenmiştir. Bu amaçla 24 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı iki gruba ayrılmış, A grubuna (n=12) haftada bir kez 2mg/kg dozunda ve toplam 10 hafta olmak üzere intravenöz dokсорubisin, B grubuna ise aynı yolla ve aynı miktarda %0.9 NaCl uygulanmıştır. Çalışma sırasında iki haftada bir elektrokardiyogram alınmış ve ekstremitte derivasyonlarından QTd (QTd=QT intervalı / (RR mesafesi)<sup>1/2</sup>) değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca tüm deneklerin kalpleri histopatolojik olarak incelenmiş ve etkilenmenin derecesine göre 0 ile 4 arasında skorlama yapılmıştır. Buna göre histopatolojik skor A grubundaki deneklerin birinde 3, diğer onbirinde 4, B grubundaki deneklerin ise tümünde 0 olarak saptanmıştır. Her iki grubun bazal QTd (QT0) ile çalışma sonundaki QTd (QT5) değerleri karşılaştırıldığında, bunlar sırasıyla A grubunda 248.5±17.7 msn. ve 298.8±13.7 msn.(p=0.012), ve B grubunda 243.8±17.6 ve 245.4±17.8 msn. (p>0.05) olarak bulunmuştur. Ayrıca A grubundaki bu fark bazal değerle karşılaştırıldığında çalışmanın dördüncü haftası sonunda (262.3±17.9) anlamlı hale gelmiştir (p<0.05). Sonuç olarak QTd değerlerindeki uzama dokсорubisin kullanan hastalarda subklinik kardiyomiyopatinin saptanmasında kullanılabilir kolay, ucuz, tekrarlanabilir bir yöntemdir.

**Anahtar kelimeler:** Dokсорubisin, kardiyomiyopati, QT intervalı

Dokсорubisin kemoterapide geniş kullanım alanı olan antrasiklin grubu antineoplastik bir ilaçtır. Hematolojik ve solid birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan bu ilacın kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki doza bağlı olarak ortaya çıkan kronik kardiyomiyopatidir (1). Bu durum aşikar konjestif kalp

yetmezliği (KKY) şeklinde seyredebileceği gibi, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya rağmen asemptomatik olarak da seyredebilir (2,3). Tedavi sırasında kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın saptanması, tedavinin erken dönemde kesilmesini sağlayabilir. Dokсорubisine bağlı kardiyomiyopatinin erken dönemde saptanması amacıyla önerilen birtakım yöntemler mevcuttur. Bunların başlıcaları radyonüklid veya ekokardiyografik olarak kalbin sistolik ve diyastolik parametrelerinin takibi, egzersiz veya dobutamin ile yapılan stress ekokardiyografi ve kardiyak biyopsidir (3-9). Schwartz ve ark.'nın çalışmasında yüksek doz dokсорubisin kullanan hastalarda düzeltilmiş QT intervalının (QTd) uzadığı ve bunun geç dönem miyokard hasarının öngörülmesinde kullanılabilceği belirtilmiştir (10).

Bu deneysel çalışmada yüksek doz dokсорubisin uygulanan tavşanlarda QTd değerlerindeki değişme ve bunun miyokard hasarı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYEL ve METOD

### Denekler

Çalışmada toplam 24 adet, erkek cinsiyette, beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Ortalama ağırlıkları 2.9±0.5 (2.7-3.5 kg.) olan tavşanlar çalışma boyunca 20-22°C oda sıcaklığı, %55±5 nem oranındaki ortamda bulundurulmuşlar ve standart tavşan yemi (pelet) ile beslenmişlerdir.

Denekler randomize olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Bunlardan A grubuna (n=12) dokсорubisin, B grubuna (n=12) ise plasebo uygulanmıştır.

### Yöntem

Dokсорubisin (Adriablantine, Pharmacia-Upjohn 2 mg/ml çözelti) A grubundaki deneklere haftada bir kez 2mg/kg dozunda ve toplam 10 hafta uygulanmıştır. Uygulama kulakta bulunan "vena marginalis" veya "vena mediana" yoluyla damar içine yapılmış ve bu amaçla 24 G anjiyoket

Alındığı tarih: 8 Ocak 2001, revizyon 27 Şubat 2001  
Yazışma adresi: Dr. Cem Barçın, GATA Loj. Rieder Paşa apt.  
no:7 Etlik, Ankara E-posta: cembarcin@ixir.com

kullanılmıştır. Doksorubisin yerine plasebo verilen gruplara ise aynı hacimde (1ml/kg) ve aynı yolla %0.9 NaCl uygulanmıştır.

Deneklerden iki haftada bir kan alınarak hematolojik bazı parametreler (hemoglobin, hematokrit, trombosit, beyaz küre) ile serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, alkalen fosfataz ve glisemi değerleri kontrol edilmiştir. Hemoglobin değeri 7 gr/dL, beyaz küre değeri 3000 /mm<sup>3</sup>'ün altına inen deneklerde doksorubisin uygulamasına bir hafta ara verilmiştir.

#### Elektrokardiyografi

Çalışma öncesi ve çalışma boyunca iki haftada bir, tüm deneklerin ekstremitte derivasyonlarına ait grafiler (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF) 50 mm/sn. hızda kaydedilmiştir. Doksorubisin uygulanan A Grubunda bu incelemeler yeni doz uygulamasından hemen önce yapılmıştır. Elde edilen kayıtlardan bir büyüteç yardımıyla her derivasyon için QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe (QT intervali) ölçülmüştür. T dalgasının bittiği noktanın belli olmadığı veya T düzleşmesi olan derivasyonlar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ölçülen intervaller kalp hızına göre düzelterek "düzeltilmiş QT intervali" (QTd) hesaplanmıştır (QTd=QT intervali / (RR mesafesi)<sup>1/2</sup>). Son olarak her bir ekstremitte derivasyonu için hesaplanan QTd değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak, elde edilen değer o deneye ait QTd intervali olarak kabul edilmiştir.

#### Histopatoloji

Çalışma sırasında ölen deneklere en kısa zamanda nekropsisi uygulanmıştır. Çalışma sonuna kadar yaşayan deneklere ise son doksorubisin dozundan bir hafta sonra yüksek doz pentobarbital sodyum ile ötenazi yapılmıştır. Her iki grupta da kalp bir bütün olarak eksize edilmiş ve %10'luk nötral formalin içinde muhafaza edilmiştir. Çalışma sonunda kalp dokusundan alınan bloklar parafine gömülmüş ve elde edilen 3-4 µm'lik kesitler hematoksilen eozin ve toludin mavisi ile boyanmıştır. Histopatolojik inceleme çalışma gruplarından habersiz bir patoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. İncelemede interventriküler septum, sol ventrikül serbest duvarı ve papiller adaleye ait bölgeler incelenmiş, miyofibriler kayıp ve sitoplazmik vakuolizasyon gösteren kas hücrelerinin oranına göre histopatolojik skorlama yapılmıştır (Tablo-1).

#### İstatistik

İstatistiksel değerlendirme "SPSS for Windows, Version 7.5" programında yapılmıştır. Verilerin değerlendirilme-

sinde Fischer kesin ki kare, Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Grupların farklı zamanlarda elde edilen değerlerinin kendi içinde karşılaştırılması ve gruplar arasındaki karşılaştırmalarda p değerinin <.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Klinik Bulgular

Çalışma sürerken A grubundan dört (No:4, 6, 8 ve 11) denek ölmüştür. Buna karşılık B grubundan ölen denek olmamıştır. Ölen bu deneklere uygulanan toplam doksorubisin dozu bir tanesinde 12mg/kg (No:4), ikisinde 14 mg/kg (No:8 ve 11) ve sonuncusunda 16mg/kg (No:6) olmuştur. A Grubundaki diğer denekler çalışma sonuna kadar canlı kalmış ve çalışma sonunda bunlara ötenazi uygulanmıştır. Bunlara uygulanan toplam doksorubisin dozu ise her birisinde 20 mg/kg'dır.

Yapılan kilo takiplerinde A grubunda bir denekte (No:3) belirgin (>%10) kilo kaybı saptanmıştır. Bu kayıp üçüncü haftada ortaya çıkmış ve altıncı haftada tedavi öncesindeki kilonun %20'sine ulaşmıştır; ancak bu dönemden sonra kilo yaklaşık aynı düzeyde kalmış ve denek çalışma sonuna kadar yaşamıştır. Yine A Grubunda bir denekte (No:10) 7-8. haftalarda kilo artışı tespit edilmiştir (>%10). Bu denekte bacaklarda ödem saptanmış ve kilo artışının ödeme bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca A grubundan bir başka denekte (No:5) belirgin kilo artışı saptanmamasına rağmen bacaklarda ödem saptanmıştır.

Doksorubisin verilen tüm deneklerde alopesi gözlenmiştir. Alopesi 3-4. haftalarda öncelikle baş bölgesinde başlamış, daha sonra ense ve interskapular bölgeye yayılmıştır. Bazılarında bacak bölgesinde de tüylerde dökülme gözlenmiştir. Buna karşılık B grubundaki hiçbir denekte alopesi izlenmemiştir.

Doksorubisin uygulanan deneklerden beş tanesinde ilacın uygulandığı sırada damar dışına çıkması sebebiyle, kulakta lokal doku nekrozu izlenmiştir. Daha sonraki enjeksiyonlarda bu kulaktaki başka bir damar veya diğer kulak kullanılmıştır.

Ötenazi sonrasında yapılan makroskopik incelemede A grubundaki tüm deneklerde periton içinde mayi gözlenmiştir. Bir denek dışında bu mayi miktarı "hafif derecede" olarak değerlendirilmiştir. Bir denekte

Tablo 1. Doksorubisin kardiyotoksitesinde histopatolojik skorlama

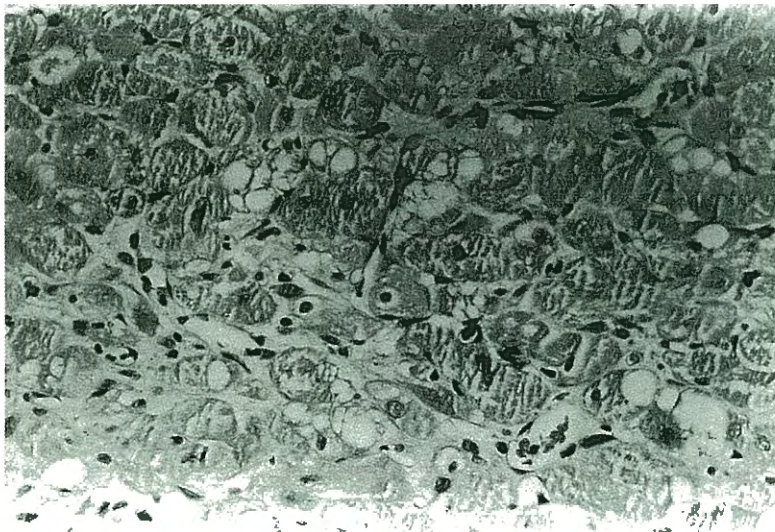
SKOR	MİKROSKOPİK BULGU
0	Hasar yok
1	Nadir hücre tutulumu mevcut (<%5)
2	Hücrelerin yaklaşık %6-25'nde tutulum var
3	Hücrelerin yaklaşık %26-49'nda tutulum var
4	Ciddi tutulum mevcut (>%50).



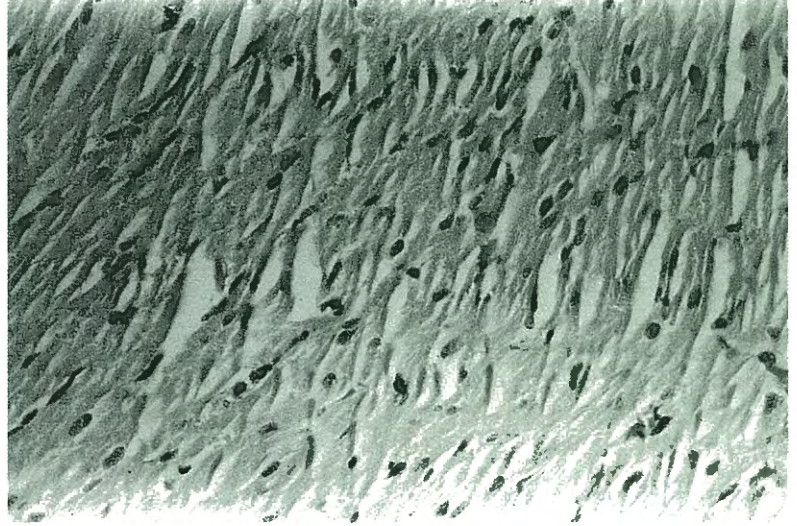
ise (No:10) bu mayinin belirgin miktarda olduğu değerlendirilmiştir. B grubundaki deneklerde ise peritoneal mayi saptanmamıştır.

### Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik olarak, doksorubisin uygulanan A grubundaki deneklerde iki tipik değişiklik saptanmıştır: Sitoplazmik vakuoller ve miyofibriler kayıp. Vakuolizasyon gösteren hücrelerin sitoplazmasında çoğunlukla birden fazla, membranla çevrili ve genellikle hücrenin normalden daha büyük görülmesine sebep olan vakuoller mevcuttur. Miyofibriler kayıpta ise sitoplazmada soluk, heterojen bir görünüm saptanmıştır. Bu iki değişiklik aynı hücrede birlikte izlenebilmektedir. Ayrıca hücre dejenerasyonunu gösteren çekirdeksiz hücreler ve perimisyal dokuda artış da belirlenmiştir. Değerlendirme sonunda histopatolojik skor A grubundan bir denekte 3, diğer onbir denekte ise 4 olarak saptanırken, B grubundaki tavşanların hiçbirisinde histopatolojik bulgu saptanmamıştır (Şekil 1 ve 2). Bu bulgular değerlendirildiğinde uygulanan doksorubisin dozları tüm deneklerde belirgin kardiyak hasar yapacak düzeyde olmuştur ve bu açıdan A ve B grupları arasındaki fark tartışmasız olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ).



Şekil 1. 20mg/kg kümülatif doksorubisin uygulanan bir deneye ait (grup A) kalp kası kesitinde kas hücrelerinde çok belirgin sitoplazmik vakuolizasyon ve miyofibriler kayıp izlenmektedir. (HE X400)



Şekil 2. Plasebo uygulanan bir deneye ait (grup B) normal görümlü kalp kası hücreleri (HE X400)

### Elektrokardiyografik Bulgular

Elektrokardiyografik değerlendirmede çalışma öncesindeki ortalama QTd (QT0) ile iki haftada bir ölçülen ortalama QTd değerleri (sırasıyla QT1, QT2, QT3, QT4 ve QT5) karşılaştırılmıştır. Çalışma sırasında ölen A grubundan üç deneye ait elde edilen sonuçlar da değerlendirmeye dahil edilmiştir (Tablo-2). Her iki grubun bazal QTd (QT0) ile çalışma sonundaki QTd (QT5) değerleri karşılaştırıldığında, bunlar sırasıyla A grubunda  $248.5\pm 17.7$  msn. ve  $298.8\pm 13.7$  msn. ( $p(0.012)$ ), ve B grubunda  $243.8\pm 17.6$  ve  $245.4\pm 17.8$  msn. ( $p>0.05$ ) olarak bulunmuştur.

Buna göre doksorubisin uygulanan A grubunda ortalama QTd anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) artarken, doksorubisin uygulanmayan B grubunda anlamlı bir değişim olmamıştır (Şekil-3). Diğer yandan A grubunda QTd süresindeki bu azalmanın hangi dozdan sonra başladığını araştırmak için QT0 ile QT1,QT2,QT3,QT4 ve QT5 değerleri tek tek karşılaştırılmış ve QT0 ile QT1 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p>0.05$ ), QT0 ile QT2 ve sonraki QTd değerleri (QT3,QT4,QT5) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre 4. haftadan sonra (QT2) çekilen EKG'lerde QTd mesafesindeki uzama istatistik-



Tablo 2. Gruplara ait ortalama düzeltilmiş QT (QTd) süreleri

	QTd0 (msn)	QTd1 (msn)	QTd2 (msn)	QTd3 (msn)	QTd4 (msn)	QTd5 (msn)
GRUP A	248.5±17.7	249.4±17.5	262.3±17.9	273.0±18.4	291.8±12.8	298.8±13.7
GRUP B	243.8±17.6	243.8±17.5	242.9±19.8	246.6±17.9	245.9±16.8	245.4±17.8

QTd0: Çalışma öncesi ortalama QTd intervalleri

QTd1, QTd2, QTd3, QTd4, QTd5: Sırasıyla çalışmanın 2,4,6,8 ve 10. haftalarının sonunda elde edilen ortalama QTd intervalleri

sel olarak anlamlı hale gelmektedir. Bu yaklaşık 8 mg/kg toplam doksorubisin dozundan sonraki etkiyi yansıtmaktadır.

### Biyokimyasal ve Hematolojik Değerler

Çalışma boyunca iki haftada bir ölçülen biyokimyasal değerlerde belirgin bir değişme saptanmamıştır. Hematolojik parametreler incelendiğinde doksorubisin uygulanan A grubunda genel olarak hematokrit, hemoglobin ve beyaz küre değerlerinde özellikle 6.haftadan sonra bir düşüş saptanmıştır. Ancak sadece 3 denekte bu sebeple doksorubisin uygulamasına birer hafta ara verilmiştir. Daha sonra bu değerler normal sınırlara yükselmiş ve doksorubisin uygulamasına devam edilmiştir.

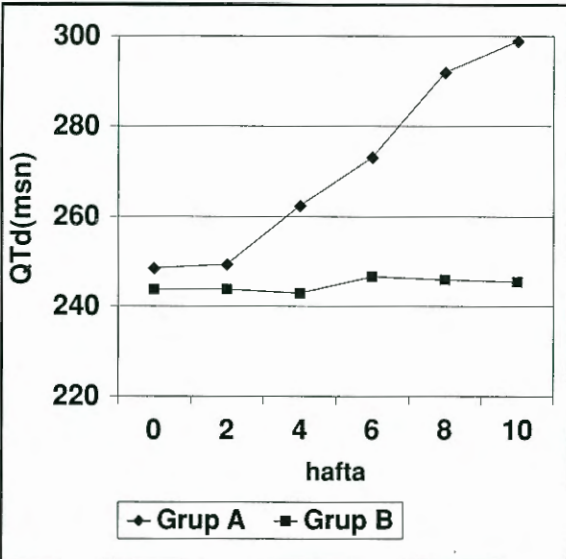
### TARTIŞMA

Antrasiklinler kemoterapide geniş kullanım alanına sahip ilaçlar olmalarına rağmen, en önemli yan etkileri olan doza bağlı kardiyomyopati bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Kardiyotoksisite yönünden

esas belirleyici alınan toplam ilaç dozudur. Doksorubisin ile yapılan çalışmalarda toplam 500-550 mg/m<sup>2</sup> dozdan sonra kalp yetmezliği olasılığının belirgin oranda arttığı gösterilmiştir (1,11,12). Bununla birlikte toksik doz sınırı bireyden bireye büyük değişiklik gösterebilmektedir (1). Diğer yandan histopatolojik düzeyde kardiyotoksisite çok daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır. Billingham ve ark.'nın çalışmasında toplam 240 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde doksorubisin uygulanan hastaların tümünde histolojik değişiklikler saptanmıştır (13).

Antrasiklinlere bağlı KKY çoğunlukla ilk yıl içinde kendini göstermekle beraber, aylar hatta yıllar süren asemptomatik dönemden sonra da ortaya çıkabilmektedir (14-16). Özellikle kür sağlanan ve uzun süre yaşayan çocuk hastalarda gösterilen bu durum kalpte meydana gelen subklinik hasarın zaman içerisinde ilerlemesine veya başlangıçtaki kompanzatuvar mekanizmaların zamanla yetersiz kalmasına bağlı olabilir (17-22).

Antrasiklin alan hastalarda subklinik hasarın saptanabilmesi ve ileride ortaya çıkabilecek KKY'nin öngörülebilmesi, ilacın erken dönemde kesilmesini sağlayabilmektedir. Bu konuda önerilen yöntemler içerisinde en hassas olanı endomiyokardiyal biyopsilerde yapılan histopatolojik incelemedir (23). Billingham ve Bristow'un önerdiği kriterlerde, sarkotübüler dilatasyon ve miyofibriler kayıp belli bir skora ulaşmışsa antrasiklin tedavisinin durdurulması önerilmektedir (9). Ancak invazif bir yöntem olması sebebiyle bu şekilde yapılacak seri takipler kolay olmamaktadır. Bu amaçla noninvazif, ucuz ve kolay bir yöntem olan QTd değerindeki uzamayı inceleyen çalışmalar mevcuttur (10,24). Schwartz ve ark.'nın çalışmasında 300 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde doksorubisin alan 22 hastanın 6'sında QTd 0.43'ün üzerine çıkarken, bu dozun altında ilaç kullanan 15 hastanın hiçbirisinde QTd 0.43'ün üzerine çıkmamıştır (10). Çalışmamızda yüksek doz doksorubisin uygulanan tavşanlar-



Şekil 3. Doksorubisin uygulanan (GRUP A) ve uygulanmayan (GRUP B) gruplarda ortalama QTd intervallerindeki değişim

da QTd değerindeki değişme ve bunun kardiyotoksisite ile uyumu incelenmiştir.

Uygulanan doksorubisin dozlarının sebep olduğu kardiyotoksisite deney sürecinde ölen veya deney sonunda ötenazi uygulanan deneklerde yapılan histopatolojik inceleme ile kontrol edilmiştir. Doksorubisine bağlı kardiyotoksisitede ışık mikroskobu düzeyinde iki belirgin değişiklik göze çarpmaktadır: Sitoplazmik vakuolüzyon ve miyofibriler kayıp. Bu bulgulara göre yapılan değerlendirmede toplam 12mg/kg ilaç uygulanan bir deneye ait histopatolojik skor 3 iken, ikisi 14mg/kg, biri 16mg/kg ve sekizi 20 mg/kg toplam doksorubisin uygulanan diğer onbir deneye ait histopatolojik skorlar 4 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç uygulanan doksorubisin dozunun tüm deneklerde ciddi düzeyde kardiyotoksik olduğunu göstermektedir. Herman ve ark'nın çalışmasında toplam 12-14 mg/kg doksorubisin uygulanan köpeklerin tümünde, benzer bir skorlama ile histopatolojik skor 3 olarak bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda daha yüksek skorların bulunması, genel olarak daha yüksek dozlara çıkılmasıyla ilgili olabilir. Diğer yandan tavşanların doksorubisin kardiyotoksisitesine köpeklerden daha duyarlı olduğu da öne sürülmüştür (26).

Deneklerde her iki haftada bir ölçülen QTd değerleri karşılaştırıldığında, doksorubisin uygulanan grupta bu değer sürekli artış göstermiştir. Çalışma öncesindeki değerlerle karşılaştırıldığında QTd çalışma sonunda A grubunda yaklaşık %20 oranında artmıştır (p=0.008). Buna karşılık kontrol grubunun seri ölçümlerinde QTd değerinde herhangi anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Önemli bir nokta, doksorubisin uygulanan grupta QTd'deki uzamanın 4. haftadaki ölçümden (toplam 8mg/kg doz sonrası) sonra anlamlı hale gelmesidir. Dikkat çekici olan bir konu da çalışma sonunda bile bacaklardaki ödem dikkate alındığında A grubundan sadece iki denekte KKY bulgularının ortaya çıkmasıdır; yani QTd'deki uzama subklinik kardiyotoksisitenin henüz erken safhalarında anlamlı duruma gelmektedir.

Doksorubisin kardiyotoksisitesinde QTd'deki uzamanın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Jensen ve ark'nın yaptığı çalışmada doksorubisin toksisitesinde kalbin repolarizasyonu fazının öncelikle bozulduğu, bunun da QTd'de erken dönemde uzamaya sebep olduğu ve QTd'deki %10'un üzerinde uzamasının

toksik etkiyi yansıttığı belirtilmiştir (27). Doksorubisinin serbest oksijen radikalleri yoluyla membran lipidlerinin peroksidasyonuna ve membran hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir (28-30). Bu konudaki başka bir görüş de doksorubisinin sebep olduğu hücre içi kalsiyum artışıdır (23). Hücre içi kalsiyumun nasıl arttığı tam olarak bilinmemekle beraber doksorubisinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını uyardığı, sarkolemmal Na/Ca değişimini inhibe ettiği, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum tutulumunu bozulduğu ve sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz aktivitesini azalttığı ileri sürülmektedir (31-34). Sonuçta QTd'deki uzamanın membran hasarına bağlı iyon akımlarının bozulmasına veya beta reseptör sensitivitesindeki azalmaya bağlı olabileceğini bildiren makaleler mevcuttur (35,36).

Sonuç olarak çalışmamızda yüksek doz doksorubisin uygulanan tavşanlarda henüz subklinik dönemlerde QTd intervalinde belirgin uzama saptanmıştır. Buradaki sonucun insanlara uygulanabilmesi için doksorubisin uygulanan bireylerde seri QTd ölçümlerine ve bunun ilerde meydana gelebilecek KKY'yi öngörmedeki değerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu ortaya konulduğunda ucuz, kolay ve tekrarlanabilir bir yöntem olan elektrokardiyografi ile doksorubisinin erken dönemde kesilmesi ve birtakım koruyucu önlemlerin alınabilmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al: Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med* 1979; 91:710-17
2. Shan K, Lincoff Am, Young JB: Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125:47-58
3. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP: Left Ventricular Diastolic Function After Anthracycline Chemotherapy in Childhood: Relation with Systolic Function, Symptoms, and Pathophysiology. *Br Heart J* 1995; 73:340-50
4. Steinhers LLJ, Graham T, Hurwiz R, et al: Guidelines for Cardiac Monitoring of Children During and After Anthracycline Therapy: Report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992; 89:942-49
5. Marchandise B, Schroeder E, Bosley A, et al: Early Detection of Doxorubicin Cardiotoxicity: Interest of Doppler Echocardiographic Analysis of Left Ventricular Filling Dynamics. *Am Heart J* 1989; 118:92-8
6. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J: Prolongation of Isovolumetric



Relaxation Time as Assessed by Doppler Echocardiography Predicts Doxorubicin-Induced Systolic Dysfunction in Humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:62-9

7. **Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter RR Jr:** Dobutamine Stress Echocardiography: a Sensitive Indicator of Diminished Myocardial Function in Asymptomatic Doxorubicin Treated Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:394-401

8. **Weesner KM, Bledsoe M, Chauvenet A:** Exercise Echocardiography in the Detection of Anthracycline Cardiotoxicity. *Cancer* 1991; 68:435-8

9. **Billingham ME, Bristow MR:** Evaluation of Anthracycline Cardiotoxicity: Predictive Ability and Functional Correlation of Endomyocardial Biopsy. *Cancer Treat Symp* 1984; 3:71-6

10. **Schwartz CL, Habbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB:** Corrected QT Interval Prolongation in Anthracycline-Treated Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1906-10

11. **Basser RL, Green MD:** Complications of Treatment: Strategies for Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1993; 19:57-77

12. **Von Hoff DD, Rozenweig M, Piccat M:** The Cardiotoxicity of Anticancer Agents. *Semin Oncol* 1982, 9:23-33

13. **Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR:** Anthracycline Cardiomyopathy Monitored by Morphological Changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:865-72

14. **Frishman WH, Yee HCM, Keefe D, et al:** Cardiovascular Toxicity with Cancer Chemotherapy. *Current Problems in Cancer* 1997. P.332

15. **Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, Cruz J, McKone R, Lipshultz SE:** Initial Congestive Heart Failure Six to Ten Years After Doxorubicin Chemotherapy for Childhood Cancer. *J Pediatr* 1990; 116:144-7

16. **Gotthieb SE, Edmiston WE Jr, Haywood LI:** Late Doxorubicin Cardiotoxicity. *Chest* 1980; 78:880-2

17. **Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL:** Late Doxorubicin-Associated Cardiotoxicity in Children: the Possible Role of Intercurrent Viral Infection. *Cancer* 1994; 74:182-8

18. **Leandro J, Dyck J, Poppe D, et al:** Cardiac Dysfunction Late After Cardiotoxic Therapy for Childhood Cancer. *Am J Cardiol* 1994; 74:1152-56

19. **Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP:** Late Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N Engl J Med* 1991; 324:808-15

20. **Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al:** Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer. *N Engl J Med* 1995; 305:159-163

21. **Sorensen K, Levitt G, Bull C, Chessells J, Sullivan I:** Anthracycline Dose in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Issues of Early Survival Versus Late Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1997; 15:61-8

22. **Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML:** Cardiac Toxicity 4 to 20 Years After Completing Anthracycline Therapy. *JAMA* 1991; 266:1672-7

23. **Rhoden W, Hasleton P, Brooks N:** Anthracyclines and the Heart. *Br Heart J* 1993; 70:499-502

24. **Working PK, Newman MS, Sullivan T, Yarrington J:** Reduction of the Cardiotoxicity of Doxorubicin in Rabbits and Dogs by Encapsulation in Long-Circulating Pegylated Liposomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289:1128-33

25. **Herman EH, Ferrans VJ, Yung RS:** Effect of Pretreatment with ICRF-187 on the Total Cumulative Dose of Doxorubicin Tolerated by Beagle Dogs. *Cancer Res* 1988; 48:6918-25

26. **Jaenke RS:** Delayed and Progressive Myocardial Lesions after Adriamycin Administration in the Rabbit. *Cancer Res* 1976, 36:2958-66

27. **Jensen RA, Acton EM, Peters JH:** Doxorubicin Cardiotoxicity in the Rat: Comparison of Electrocardiogram, Transmembrane Potential, and Structural Defects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:186-200

28. **Doroshov JH, Akman S, Chu FF, Esworthy S:** Role of the Glutathione-Peroxidase Cycle in the Cytotoxicity of the Anticancer Quinones. *Pharmacol Ther* 1990; 47:359-70

29. **Doroshov JH:** Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity. *N Engl J Med* 1991; 324:843-45

30. **Gille L, Nohl H:** Analysis of the Molecular Mechanism of Adriamycin Induced Cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:775-82

31. **Azuma J, Sperelakis N, Hasegawa H, et al:** Adriamycin Cardiotoxicity: Possible Pathogenic Mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13:381-97

32. **Harper JT, Orringer EP, Parker JC:** Adriamycin Inhibits Ca Permeability and Ca-Dependent K Movements in Red Blood Cells. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1979; 26:277-84

33. **Halili-Rutman T, Harshko C, Link G, Rutman AJ, Shainberg A:** Inhibition of Calcium Accumulation by the Sarcoplasmic Reticulum: A Putative Mechanism for the Cardiotoxicity of Adriamycin. *Biochem Pharmacol* 1997; 54:211-14

34. **Rowe GT, Manson NH, Caplan M, Hess ML:** Hydrogen Peroxide and Hydroxyl Radical Mediation of Activated Leukocyte Depression of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum. Participation of the Cyclooxygenase Pathway. *Circulation Res* 1983; 53:584-8

35. **Rasmussen IMN, Schou HS, Hermanson K:** Cardiotoxic Effects and the Influence on the Beta-Adrenoceptor Function of Doxorubicin in the Rat. *Pharmacol Toxicol* 1989; 65:69-72

36. **Robison TW, Giri SN:** Effects of Chronic Administration of Doxorubicin on Myocardial Beta Adrenergic Receptors. *Life Sci* 1986; 39:731-6