

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İN-VİVO SIÇAN AKUT DOKSORUBİSİN MODELİNDE
BUĞDAY RUŞEYM YAĞI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gamze GÖKALP
ORCID: 0000-0001-9467-3617

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
Toksikoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR
ARALIK 2024

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2016970145

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İN-VİVO SIÇAN AKUT DOKSORUBİSİN MODELİNDE
BUĞDAY RUŞEYM YAĞI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gamze GÖKALP
ORCID: 0000-0001-9467-3617

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
Toksikoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY
ORCID: 0000-0002-7449-6809

İZMİR
ARALIK 2024

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “*In-vivo sıçan akut doksorubisin modelinde buğday ruşeym yağı etkisinin araştırılması*” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Gamze GÖKALP
27/12/2024

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, gerek mesleki açıdan, gerekse insani açıdan bana çok şeyler katan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, içten, samimi, titiz ve hoşgörölü tavrıyla üzerimde çok büyük emeği olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve ömrüm boyunca gurur duyacağım danışmanım Prof. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY hocama, doktora eğitimimde çok büyük katkıları olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora tezim başta olmak üzere her türlü çalışmamızda büyük emeği olan Prof. Dr. Şule KALKAN hocama, doktora eğitimimi en donanımlı şekilde almamı sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Faköltesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmalarımın yürütölmesindeki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Bekir Uğur ERGÜR hocama, Uzm. Dr. Gökçen BİLİCİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Pelin KOCA'ya, Dr. Alperen KANIVAR'a çok teşekkür ederim.

Doktora eğitim süreci olan yedi yıl boyunca her zaman desteklerini yanında hissettiğim başta kader arkadaşım Dr. Orhan ŞAHİN olmak üzere tüm lisans üstü ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bu eğitime başlama ve devam etme konusunda her zaman beni destekleyen, karamsarlığa düştüğüm anlarda umut ışığı olan sevgili eşim Prof. Dr. Orhan GÖKALP'e yanımda olduğü için çok teşekkür ederim. Onlardan çaldığım vakitleri bilimsel gelişmelere harcadığımı bilen olgunlukta olan sevgili evlatlarım Mehmet Emre GÖKALP ve Zehra Deniz GÖKALP'e de çok ama çok minnettarım. Ayrıca daha küçüklüğümden beri bana ilaçların ve zehirlerin gizemli dünyasını gösteren sevgili babam Farmakolog Ecz. Adil NORGAZ'a, bugünlere gelmemi sağlayan, azim ve çalışkanlığı öğreten sevgili annem Candan NORGAZ Hanımefendi'ye, yollarında ilerlediğim sevgili abim Prof. Dr. Tuğrul NORGAZ ve sevgili ablam Prof. Dr. Esra Bahar GÜR'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Gamze GÖKALP

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
GRAFİKLER DİZİNİ	iii
RESİMLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemoterapötik ilaçlar	1
2.1.1. Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması	3
2.1.2. Antrasiklinler	5
2.2. Doksorubisin	5
2.2.1. Doksorubisin molekülünün geliştirilmesi	5
2.2.2. Yapısı	6
2.2.3. Etki mekanizması	6
2.2.4. Kanser tedavisinde kullanımı	6
2.2.5. Yan etkileri ve kullanım kısıtlamaları	7
2.2.6. Doksorubisinin toksisite mekanizmaları	7

2.2.7. Dokсорubisin molekülünün kardiyotoksisite oluşturma mekanizmaları	8
2.2.7.1. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi	8
2.2.7.2. Mitokondri hasarı	9
2.2.7.3. Topoizomeraz 2 β (TOP2 β)'ye bağlanma	10
2.2.7.4. Kalsiyum homeostazının bozulması	11
2.2.8. Patofizyoloji	12
2.2.9. Patolojik bulgular	13
2.2.10. Klinik belirtiler	14
2.2.11. Kalp yetmezliği	14
2.2.12. Disritmiler	14
2.2.13. Diğer bulgular	14
2.2.14. Değerlendirme	16
2.2.15. Tanı	17
2.2.15.1. Dokсорubisin ile ilişkili sol ventrikül disfonksiyonu	17
2.2.15.2. Ayırıcı tanı	17
2.2.16. Tedavi	18
2.2.16.1. Sistolik disfonksiyon yönetimi	18
2.2.16.2. Tıbbi tedavi	18
2.2.16.3. Dokсорubisine bağlı kardiyotoksisitede deneysel tedavi seçenekleri	19
2.3. Flavonoidler	19
2.3.1. Luteolin	20
2.3.2. Quercetin	21
2.3.3. Apigenin	22
2.3.4. Rutin	22

2.3.5. Hesperidin	23
2.3.6. Siyanidin	23
2.3.7. Naringenin	24
2.4. Buğday ruşeym yağı	25
2.4.1. Sağlık üzerine etkileri	29
2.5. Deneysel doksorubisine bağlı kardiyotoksisite modelleri	29
2.5.1. Antrasikline bağlı kardiyomiyopati modelleri	29
2.5.2. Sıçan modelleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Deneyde kullanılan ilaçlar	33
3.2. Deney grupları	34
3.3. Deney protokolü	36
3.4. Cerrahi işlem	40
3.5. Histomorfolojik incelemeler	42
3.5.1. Histokimyasal inceleme	42
3.5.2. Hematoksilen Eozin boyama prosedürü	42
3.5.3. Masson Trikrom boyama prosedürü	42
3.5.4. Kalp dokusunun histomorfolojik değerlendirilmesi	43
3.6. İstatistiksel analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Vücut ağırlığı	45
4.2. Kan basıncı	46
4.2.1. Sistolik arter basıncı	46
4.2.2. Diyastolik arter basıncı	48
4.2.3. Ortalama Arter Basıncı	49
4.3. EKG bulguları	50
4.3.1. PR mesafesi	50
4.3.2. QRS süresi	51
4.3.3. QT intervali	52

4.3.4. QTc intervali	52
4.4. Kalp Atım Hızı	53
4.5. Kalp dokusu ağılıkları	55
4.6. Histomorfolojik değerlendirme	56
4.7. Yaşam analizi	64
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
6.1. Kısıtlılıklar	72
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER	95
9. KATKI	98
10. ÖZGEÇMİŞ	99

TABLO DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo1. Antineoplastik ilaçların etki mekanizmasına göre sınıflaması	3
Tablo 2. Deney gruplarının dağılımı ve deneye hazırlık aşamalarının özeti	36
Tablo 3. Deney gruplarına göre vücut ağırlığı değişimi	44
Tablo 4. Sistolik arter basıncı ortalamasının gruplara göre değişimi	46
Tablo 5. Diyastolik arter basıncı ortalamasının gruplara göre değişimi	47
Tablo 6. Ortalama arter basıncı ortalamasının gruplara göre değişimi	48
Tablo 7. Elektrokardiografi parametrelerinin gruplara göre değişimi	53

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 1. Doksorubisin molekülünün yapısı	5
Şekil 2. Doksorubisinin kalp hücresi yolaklarındaki etkileri	8
Şekil 3. Doksorubisinin kardiyotoksisite mekanizmaları	9
Şekil 4. Meme karsinomu nedeniyle doksorubisin ile tedavi edilen bir olgudan çıkarılan kalp	12
Şekil 5. Flavonoidlerin kimyasal yapısı	19
Şekil 6. Flavonoidlerin hücre içi etkileri	24
Şekil 7. Deney gruplarının şematik gösterimi	34

GRAFİK DİZİNİ

	Sayfa no
Grafik 1. Gruplara göre vücut ağırlığı yüzde değişim oranı	45
Grafik 2. Ortalama sistolik arter basıncı değerleri	46
Grafik 3. Ortalama diyastolik arter basıncı değerleri	47
Grafik 4. Ortalama arter basıncı değerleri	48
Grafik 5. PR mesafesi dağılımı	50
Grafik 6. QRS süresi dağılımı	50
Grafik 7. QT intervali dağılımı	51
Grafik 8. Bazett formülü ile düzeltilmiş QTc intervali dağılımı	52
Grafik 9. Kalp atım hızı dağılımı	53
Grafik 10. Kalp dokusu kuru ağırlıklarının gruplara göre değişimi	54
Grafik 11. Gruplar arası “Genel morfoloji skorları” farkı	62
Grafik 12. Gruplar arası “İnterstisyel fibrozis skorları” farkı	62
Grafik 13. Kaplan-Meier yaşam analizi	63

RESİM DİZİNİ

Sayfa no

Resim 1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda barındırılan hayvanlar	35
Resim 2. Ameliyat masasına tespit edilen sıçan	37
Resim 3. EKG kaydı alınan sıçan	38
Resim 4. EKG kaydının alındığı bilgisayar sistemi	38
Resim 5. Trakeostomi işlemi	39
Resim 6. Trakeal kanülasyon yapılmış sıçan	40
Resim 7. Karotis arter kanülasyonu yapılmış olan sıçan	40
Resim 8. Veri kayıt örneği	49
Resim 9. Kardiyomiyosit morfolojilerinin gruplara göre değişimi (X40)	56
Resim 10. Grup 2 (Doks+SF) Hemotoksilen ve Eozin boyamada görülen hiperemik alanlar (X10)	57
Resim 11. Grup 2 (Doks+SF) Hemotoksilen ve Eozin boyamada görülen hiyalen birikimi (Siyah ok) (X40)	57
Resim 12. Grup 2 (Doks+SF) Hemotoksilen ve Eozin boyamada görülen dizilimi bozulmuş miyofibriler dizilim ve sitoplazmik vakuoller (Siyah ok)(X40)	58
Resim 13. Grup 2 (Doks+SF) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde ve doku içerisinde belirgin kollajen birikimi (X40)	58
Resim 14. Grup 2 (Doks+SF) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde ve doku içerisinde belirgin kollajen birikimi (X20)	59
Resim 15. Grup 2 (Doks+SF) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde ve doku içerisinde belirgin kollajen birikimi (X10)	59
Resim 16. Grup 3'de (Doks+Düşük doz buğday ruşeym yağı) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde azalmış kollajen birikimi (X40)	60

Resim 17. Grup 4'te (Doks+Yüksek doz buğday rüşeym yağı) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde azalmış kollajen birikimi (X20) 60

Resim 18. Grup 3'te (Doks+Düşük doz buğday rüşeym yağı) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde azalmış kollajen birikimi (X40) 61



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALT: Alanin amino transferaz

A.Ş.: Anonim şirketi

AML: Akut myeloid lösemi

APD: Aksiyon potansiyeli süresi

AST: Aspartat amino transferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BNP: Brain natriüretik peptit

Ca: Kalsiyum

CK: Kreatin kinaz

COX-2: Sikooksijenaz-2

DAB: Diyastolik arter basıncı

DD: Düşük doz

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DOKS: Doksorubisin

EKG: Elektrokardiyografi

ERK: Ekstasellüler sinyal regülating kinaz

ETZ: Elektron transport zinciri

FDA: Food and Drug Administration

Fe: Demir

GSH: Redükte glutatyon

HE: Hematoksilen eosin

H₂O₂: Hidrojen peroksit

IL: İnterlökin

i.p: İntraperitoneal

JNK: C-Junction N-Terminal Kinaz

KAH: Kalp atım hızı

KMR: Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi

Kg: Kilogram

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAPK: Mitojen aktif protein kinaz

Mg: Miligram

Ml: Mililitre

Msn: Milisaniye

MPTP: Mitokondri geçirgenlik geçiş gözenekleri

MT: Masson trikrom

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NFKB: Nükleer faktör kappa B

NO: Nitrik oksit

QTc: Düzeltilmiş QT intervalı

RNA: Ribo nükleik asit

RNS: Serbest azot radikalleri

ROS: Serbest oksijen radikalleri

SerCa2: Kalsiyum ATPaz enzimi

OAB: Ortalama arter basıncı

OH: Hidroksil

O2: Oksijen molekülü

ONOO: Peroksinitrit

RY: Ruşeym yağı

SAB: Sistolik arter basıncı

SD: Standart deviyasyon

SF: Serum fizyolojik

SOD: Süperoksit dismutaz

SYA: Serbest yağ asidi

TNF: Tümör nekrozis faktörü

TOP2a: Topoizomeraz 2 alfa

TOP2b: Topoizomeraz 2 Beta

U: Ünite

YA: Yağ asidi

YD: Yüksek doz

İN-VİVO SIÇAN AKUT DOKSORUBİSİN MODELİNDE BUĞDAY RUŞEYM YAĞI ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Gamze GÖKALP

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Doksorubisin (Doks); meme, endometriyum, over ve akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir kemoterapötik ajandır. Doz ve süre bağımlı olarak hastalarda önemli bir yan etki olarak gelişen kardiyotoksisite, tedavinin kesilmesine yol açabilmekte ve hayatı tehdit edebilmektedir. Bu çalışmada, Doks'a bağlı gelişen akut kardiyotoksisite tedavisinde buğday ruşeym yağının etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma randomize, kontrollü deneysel araştırmadır. Toplam 28 adet Wistar Albino sıçan kullanılan çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Deney Hayvanları Laboratuvarı, DEÜ Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarı ve DEÜ Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Sıçanlar, randomize edilerek 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol (Grup 1) grubuna Doks ile aynı miktarda serum fizyolojik (SF) gün aşırı i.p. olarak uygulandı, ardından 3 mL/kg SF gavaj yolu ile verildi. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki hayvanlara Doks'a bağlı kardiyotoksisite oluşturmak için 2.5 mg/kg dozunda, 6 kez, gün aşırı enjeksiyon yapıldı. Bu periyotta tedavi amacıyla, her gün gavaj yolu ile Grup 2'ye 3 mL/kg SF, Grup 3'e 1.5 mg/kg buğday ruşeym yağı, Grup 4'e 3 mg/kg buğday ruşeym yağı uygulandı. Tüm sıçanlar 12. gün değerlendirmeye alındı. Üretan (500 mg/kg) + alfa kloraloz (50 mg/kg) ile anestezi uygulanan hayvanlardan karotid arter kanülasyonu aracılığı ile arteriyel kan basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama) ölçümleri yapıldı. Ayrıca D2 derivasyonda ölçülen elektrokardiogram (EKG) parametreleri (PR, QRS, QT, QTc, kalp atım hızı) değerlendirildi. Deney protokolünün sonunda çıkarılan kalp dokusu kuru ağırlığı ölçüldü ve histomorfolojik olarak incelendi. İstatistiksel analizde kardiyovasküler parametrelerin değerlendirilmesinde varyans analizi (ANOVA) ve Tukey-Kramer kullanıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Doks uygulanan gruplarda (Grup 2, 3 ve 4'te) ikişer hayvan kaybedildi. Doks uygulaması, Kontrol grubuna kıyasla Grup 2'de sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama (OAB) arter basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma oluştururken ($p<0.05$), Grup 3 ve 4'te anlamlı değildi. Benzer şekilde Grup 2'de PR mesafesi, QRS süresi, QT intervali, QTc intervali ve kalp atım hızında (KAH) anlamlı uzama meydana gelirken, Grup 3'te bu anlamlılık sadece QTc intervalinde ve Grup 4'te QTc mesafesi ve KAH'nda mevcut idi ($p<0.05$). Tüm grupların yaşam sürelerinde anlamlı fark bulunamadı ($p<0.05$). Doks uygulanan grupların tümünde, kontrol grubuna kıyasla histomorfolojik olarak kardiyotoksisite bulguları tespit edildi.

Doks'a bağlı akut kardiyomiyopati modeli oluşturduğumuz sıçanlarda kardiyovasküler parametrelerde bozulma ile birlikte kalp dokusunda histomorfolojik olarak hasar geliştiği ve buğday ruşeym yağının tedavi edici etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: doksorubusin, kardiyotosisite, buğday ruşeym yağı

Tezin sayfa adedi: 109

Danışman: Prof. Dr. Nil HOCAOğLU AKSAY



INVESTIGATION OF THE EFFECT OF WHEAT GERM OIL IN THE TREATMENT OF DOXORUBICIN MODEL

Doctoral Thesis

Gamze GÖKALP

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Department of Medical Pharmacology

ABSTRACT

Doxorubicin (Dox) is an effective chemotherapeutic agent used in the treatment of breast, endometrial, ovarian, and lung cancers. A significant dose- and time-dependent side effect, cardiotoxicity, can occur in patients, potentially leading to the discontinuation of treatment and even life-threatening conditions. This study aims to investigate the effect of wheat germ oil in the treatment of acute cardiotoxicity induced by Dox.

This study is a randomized, controlled experimental investigation. A total of 28 Wistar Albino rats were used in the study, which was conducted at the Experimental Animal Laboratory, Medical Pharmacology Laboratory, and Histology and Embryology Laboratory of Dokuz Eylül University (DEU). The rats were randomly divided into four groups. The Control Group (Group 1) received the same amount of normal saline (SF) as Dox, administered every other day via intraperitoneal (i.p.) injection, followed by 3 mL/kg of SF via gavage. In Groups 2, 3, and 4, 2.5 mg/kg of Dox was administered every other day for six injections to induce cardiotoxicity. During this period, the treatment was applied daily via gavage: 3 mL/kg of PS for Group 2, 1.5 mg/kg of wheat germ oil for Group 3, and 3 mg/kg of wheat germ oil for Group 4. All rats were evaluated on day 12. Under anesthesia induced by urethane (500 mg/kg) and α -chloralose (50 mg/kg), arterial blood pressure (systolic, diastolic, and mean) was measured through carotid artery cannulation. Electrocardiogram (ECG) parameters (PR, QRS, QT, QTc, heart rate) were assessed in D2 derivation. At the end of the experiment, the dry weight of heart tissue was measured, and histomorphological examination was performed. Statistical analysis of cardiovascular parameters was carried out using analysis of variance (ANOVA) and Tukey-Kramer test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

In the Dox-treated groups (Groups 2, 3, and 4), two animals were lost in each group. Dox administration significantly reduced systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), and mean arterial pressure (MAP) in Group 2 compared to the Control group ($p < 0.05$), whereas no significant changes were observed in Groups 3 and 4. Similarly, Group 2 showed significant prolongation in PR interval, QRS duration, QT interval, QTc interval, and heart rate (HR), whereas only the QTc interval in Group 3 and the QTc interval and HR in Group 4 showed significant changes ($p < 0.05$). No significant difference was found in the lifespan of the animals among the groups ($p < 0.05$). Histomorphologically, all Dox-treated groups showed signs of cardiotoxicity compared to the Control group.

In rats with Dox-induced acute cardiomyopathy, a deterioration in cardiovascular parameters and histomorphological damage in heart tissue was observed. The results suggest that wheat germ oil has a therapeutic effect in mitigating Dox-induced cardiotoxicity.

Keywords: Doxorubicin, cardiotoxicity, wheat germ oil

Page number: 109

Advisor: Prof. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hayatı tehdit edebilen bir sağlık sorunudur. Uygulanan tedavilerin genel amacı, hastaların refahını arttırmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Hangi tedavinin seçileceği; hastanın tıbbi durumu, tümörün histolojik türü ve hastalığı evresi ile yakından ilgilidir. Kullanılan başlıca tedavi modaliteleri; cerrahi müdahaleler, radyoterapi seçenekleri, hormonal tedaviler, immünoterapiler ve kemoterapi rejimleri olarak sayılabilir. Kemoterapi; “hastalık etkenlerinin, canlı organizmasında iken yok edilmesi” olarak bilinir. Kanser tedavisi özelinde ise, kemoterapötik ilaçlar kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurarak veya öldürerek kanserle mücadele eden ilaçlar olarak tanımlanabilir (1).

Doksorubisin (Doks); meme, endometriyum, over ve akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir kemoterapötik ajandır. Doz ve süre bağımlı olarak hastalarda önemli bir yan etki olarak gelişen kardiyotoksisite, tedavinin kesilmesine yol açabilmekte ve hayatı tehdit edebilmektedir.

Çalışmamızın amacı; güçlü bir antioksidan ajan olan buğday ruşeym yağının, doksorubisine bağlı gelişen akut kardiyotoksisiteye olan etkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemoterapötik ilaçlar

Kemoterapötik ilaçların keşfi ve geliştirilmesi, tıbbi araştırmalarda önemli bir dönüm noktası olmuştur. İlk kemoterapötik ilaçlar, 20. yüzyılın başlarında başlayan bilimsel çalışmaların ürünüdür ve o zamandan beri sürekli olarak geliştirilmiş ve çeşitlendirilmiştir (1).

Bu ilaçların temel mekanizmaları, kanser hücrelerinin hedeflenmesi ve bu hücrelerin öldürülmesi veya büyümesinin durdurulmasıdır. Bu mekanizmalar, DNA sentezini engellemek, hücresel döngüyü durdurmak veya kanser hücresine zarar

vermek şeklindedir (2). Ancak, kemoterapötik ajanlar kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelere de zararlı olabilmektedir. Bu nedenle, kemoterapötik ilaçların dozajı ve uygulama yöntemleri titizlikle belirlenmeli ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Kemoterapötik ilaçlarla ilgili araştırmalar, yeni ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, bu ilaçların yan etkileri ve direnç mekanizmaları hastanın tedavisinin sonlanması veya değiştirilmesi sonucunu doğurabilmektedir. Bu nedenle, moleküler düzeyde kanser hücrelerinin yaşam döngüsünün çalışılması ve tedaviye uygun hedeflerin belirlenmesi önemlidir (3).

Antineoplastik ilaçların yan etkileri özellikle hücre döngüsünün hızlı olduğu dokularda fazladır. En sık rastlanılan yan etkiler ve sonuçları şu şekilde sıralanılabilir:

- 1- Kemik iliğinin baskılanması
- 2- Yüksek dozlarda böbrek hasarı
- 3- Hepatik fonksiyonlarda değişiklikler
- 4- Pulmoner toksisite
- 5- Nörolojik toksisite
- 6- Lenfotoksik etkiler
- 7- Terotojenik etkiler
- 8- Kanserojenik ve mutojenik etki
- 9- Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler
- 10- Üreme sistemine ait yan etkileri
- 11- Alopesi
- 12- Alerjik reaksiyonlar
- 13- Bağışıklık sisteminin baskılanması (4)

2.1.1. Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması

Antineoplastik ilaçlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bunlardan biri mekanizmalarına göre sınıflandırmaktır. Bazı ilaçlar enzim inhibisyonu yaparak etkilerini gösterirken, bazı ilaçlar enzimatik reaksiyonlarda metabolit gibi davranırlar.

Aşağıdaki bir sınıflandırmada antineoplastik ilaçların etki mekanizmasına göre dağılımı görülmektedir (Tablo1).

Tablo 1. Antineoplastik ilaçların etki mekanizmasına göre sınıflaması

DNA kırıkları ile etki gösteren kemoteropötik ilaçlar	Kemoterapötik ajan	Etki gösterdikleri bölge
Nitrogen mustard	Siklofosamid, ifosfamid, melfalan, klorambusil, bendamustin	Çapraz bağlantılar
Nitrozüreler	Karmustin	Çapraz bağlantılar
Triazeneler	Dakarbazin, temozolomid	Çapraz bağlantılar
Antibiyotikler	Bleomisin, mitomisin	Çapraz bağlantılar
Platin bileşikleri	Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin	Çapraz bağlantılar
DNA ile ilişkili proteinler		
Antibiyotikler	Antrasiklinler: doksorubisin, epirubisin, idarubisin, mitoksantron	Serbest radikaller ve Topoizomerez II inhibisyonu
Podofilotoksinler	Etoposid	Topoizomerez II inhibisyonu
Topoizomerez I inhibitörleri	Topotekan, irinotekan, rubitekan	Topoizomerez I inhibisyonu
Antimetabolitler	Antifolatlar: metotreksat, trimetreksat Floropirimidinler (5-flurourasil, ftorafur, kapesitabin) ve raltitreksed Pemekreksat Sitarabin, fludarabin Rekürren/Resistan Gemsitabin Adenozin analogları: deoksikoformisin, kladribin Ekteinasidin	Dihidrofolatredüktaz ve diğer enzimler yok Timidilat Siklaz inhibisyonu Dihidrofolatredüktaz, Timidilat Siklaz, inhibisyonu Formiltransferaz ribonükleotid glisinamid inhibisyonu DNA polimeraz ve ribonükleotid redüktaz inhibisyonu Adenosin- deaminaz inhibisyonu Transkripsiyon faktörleri
Tümör DNA'sına yönelik kemoterapi ilaçları (4,5)		

2.1.2. Antrasiklinler

Antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin ve valrubisin), hematopoetik ve solid tümörler (meme, endometriyum, over ve akciğer kanserleri) için sık kullanılan bir grup antineoplastik ilaçtır. Bir toprak basili olan *Aktinomiçes* ve *Streptomyces*'ten türetilirler. Uzun süredir güçlü bir antineoplastik ajan olarak kabul edilen bu maddelerin, DNA ve RNA sentezinin inhibisyonu, DNA transkripsiyonunu ve replikasyonunu bloke eden topoizomerez II enziminin inhibisyonu, DNA ve hücre zarlarına zarar verebilecek serbest oksijen radikallerinin üretilmesi gibi birçok etki mekanizması vardır (6).

2.2. Doksorubisin

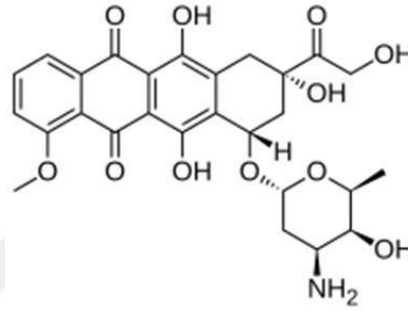
Antrasiklin grubu ilaçlardan doksorubisin; daunorubisin, doksorubisin, zorubisin, epirubisin, idarubisin ve aklorubisin gibi *Streptomyces* türlerinden elde edilen bir antibiyotiktir (7).

2.2.1. Doksorubisin molekülünün geliştirilmesi

Amerika Birleşik Devletleri’de hücre bölünmesi ile ilgili ve anti kanser etkisi olan *Aktinomiceslerin* keşfinden sonra, 1950’li yıllarda Halya’da Farmitalia tarafından çalışmalar başlatıldı. Ardından 1957 yılında Halya’daki toprak örneklerinde kırmızı pigment üreten *Streptomyces* kolonisi geliştirildi (8). Bu mikroorganizmanın “Daunomisin” adlı bir antibiyotik ürettiği saptandı. Daunorubisinin antitümör etkisi 1963’de Dimarko tarafından gösterildi. Ardından, Fransa’da Dubost & Rhone Poulenc SA. firması “rubidomisin” adlı bir ajan geliştirdi. Bu ajanın klinik incelemeler sonunda akut miyeloid lösemide yararlı olduğu ortaya çıktı. Zaman geçince, bu iki ajanın aynı olduğu bulundu ve ikisi birden “daunorubisin” olarak isimlendirildi. Ardından, Farmitalia grubu mavi-yeşil renkli farklı bir *Streptomyces* neslini ortaya çıkardı. Bu nesilden de “Adriamisin” olarak bilinen 14-hidroksidaunomisi üretildi (9). Bu ilacın hayvan sistemlerinde etkinliği 1968’de gösterildi ve “daunomisin”den daha aktif olduğu bulundu. Yapısal olarak tek farklarının bir OH-grubu olmasına karşın, anti tümör aktiviteleri arasında çok büyük farklar vardı. Aralarındaki büyük etkinlik

farklarının bulunması, orijinal olarak doksorubisin sentezleyen *Streptomyces*'den mutant nesiller, yeni türevler üretilmesi konusunu gündeme getirmiştir (10,11).

2.2.2. Yapısı: Yapısında, tetrasiklinlere benzer şekilde naftasen içeren dörtlü halka sistemi mevcuttur. Bu sistemin ilk halkası (A) doymuş durumdadır ve amino şekerlerle glikozidik bağlar ile bağlıdır. Diğer üç halka (B, C ve D) 1,8-antrakinon yapısını oluşturur (Şekil 1)(12).



Şekil 1. Doksorubisin molekülünün yapısı (13)

2.2.3. Etki mekanizması

En fazla olmak üzere tümörün “S” fazına etki eder. Hücre DNA'sında nükleik asit sentezi ve topoisomerez-D'yi inhibe eder. Heliks inhibisyonu yaparak çift heliksin oluşmasını engeller, serbest radikal inhibisyonunu önler ve hücre membranında geçirgenliği artırır. Kardiyak toksik radikal oluşumuna bağlı olarak toksisite ortaya çıkar, bu nedenle kullanımı sınırlanmıştır (14).

2.2.4. Kanser tedavisinde kullanımı

Doksorubisin, meme kanseri, lösemi, lenfoma, yumuşak doku sarkomu ve diğer birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle diğer kemoterapötik ilaçlarla birlikte veya radyoterapiyle kombine halde kullanılır. Doksorubisin, kanser hücrelerine seçici olarak etki eder ve tedaviye yanıt oranını artırabilir (15).

2.2.5. Yan etkileri ve kullanım kısıtlamaları

Doksorubisinin kullanımı sırasında görülebilen en sık yan etkiler arasında gastrointestinal bulgular, saç dökülmesi, kemik iliği baskılanması ve kardiyotoksisite yer alır. Özellikle kardiyotoksisite, uzun süreli kullanımda veya yüksek dozlarda doksorubisin kullanımında ciddi olabilir ve kalp fonksiyonlarını bozabilir (16).

Yan etkileri doksorubisin kullanımını sınırlasa da, birçok kanser türündeki kanıtlanmış etkililiği, kullanılmasından vazgeçilemeyecek kadar önemlidir. Doksorubisin'in akut kardiyak toksisitesi olmakla beraber asıl problem, kümülatif, doza bağlı olan kronik kardiyak toksisitedir (17). Doksorubisin'in kardiyotoksik etkileri, bir dizi kompleks moleküler mekanizma tarafından yönlendirilir. Bu mekanizmalar arasında oksidatif stres, mitokondriyal hasar, DNA hasarı, kalsiyum homeostazındaki bozulmalar ve apoptozis yolları yer alır (18). Doksorubisin'in kalp dokusunda serbest radikaller oluşturarak oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir. Bu, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi zararlı etkilere yol açabilir. Ayrıca, doksorubisin mitokondriyal membran potansiyelini bozabilir ve mitokondriyal fonksiyonu olumsuz etkileyebilir, bu da hücre içi kalsiyum birikimine ve apoptoza yol açabilir (19).

2.2.6. Doksorubisinin toksisite mekanizmaları

Doksorubisinin metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin bu toksisiteye neden olabileceği ileri sürülmektedir (20). Doksorubisin'e kıyasla daha hızlı metabolize edilen ve daha kısa yarı ömrüne sahip olan epirubisin kullanımında kardiyak toksisitenin daha az olması bunu desteklemektedir (21). Yapılan diğer çalışmalarda hücre içinde lipid membranların peroksidasyonu ve makromoleküllerin hasarına neden olan serbest radikal oluşumuyla sonuçlanan ve demirin katalizör olarak rol oynadığı enzimatik reaksiyonlarda bozulma görülür. Selenyum bağlı GSH peroksidaz, katalaz ve süper oksit dismutaz gibi enzimler özellikle kalp kasına toksik etki oluşturur. Bunun nedeni olarak; kalp kasının zayıf detoksifikasyon yeteneğinin olması gösterilmektedir (22). Ayrıca oluşan serbest radikallerin kalp kası hücreindeki

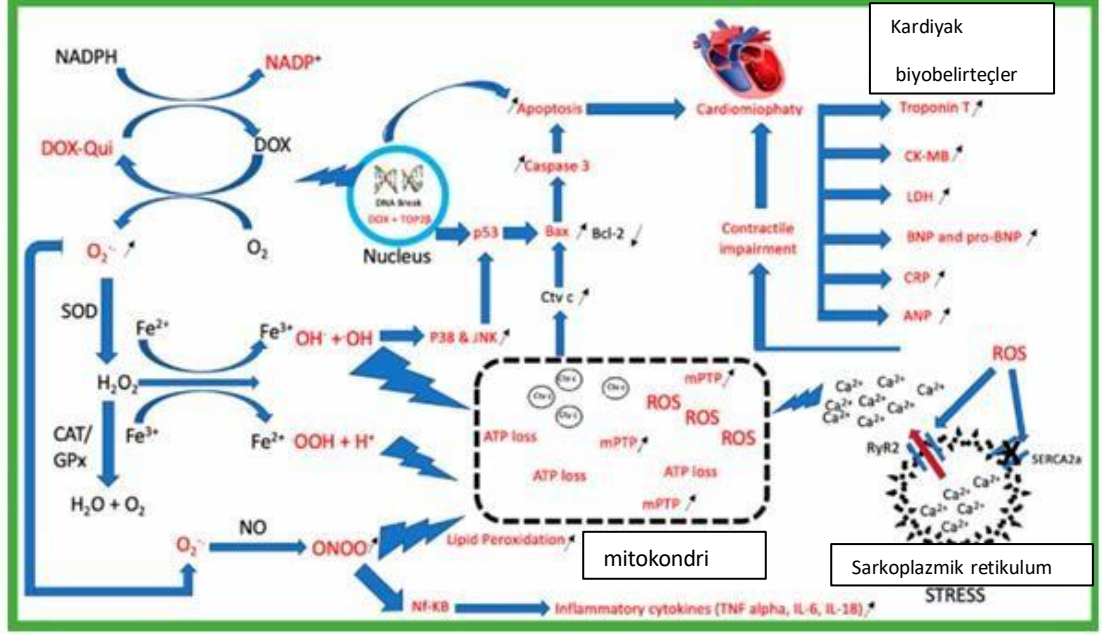
DNA'ya da hasar verdiği ve intraselüler kalsiyum artışına neden olup hücreyi apoptozise sevk ettiği in-vitro deneylerde gösterilmiştir. İlâveten doksorubisin verildiğinde kardiyak L-tipi kalsiyum kanallarda bozulma oluştuğu, buna bağlı geç kalsiyum artışı olduğu, bunun da metabolik olaylarda ATP'nin hızla harcanmasına neden olduğu, sonuç olarak da hücre içi kalsiyum homeostazını sağlayan mekanizmaların bozularak geri dönüşsüz hücre hasarı geliştiği rapor edilmektedir (23). Toksisite mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir (şekil 2).

2.2.7. Doksorubisin molekülünün kardiyotoksisite oluşturma mekanizmaları

2.2.7.1. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi

Doksorubisin, hem sitozolde hem de mitokondride reaktif oksijen türlerinin (ROS) güçlü bir üreticisidir (24). Doksorubisinin metaboliti olan doksorubisin-semiquinon, oksijenle hızlıca reaksiyona girerek süperoksit anyon radikali (O_2^-) oluşturur. Bu O_2^- , nitrik oksit (NO) ile etkileşime girerek peroksinitrit ($ONOO^-$) üretir. Normalde, ROS birikimi endojen antioksidanlar (örneğin SOD) veya flavonoidler gibi ekzojen antioksidanlar tarafından temizlenir; ancak mevcut demir (Fe^{2+}) varlığı, hidrojen peroksidi (H_2O_2) doğrudan hidroksil radikali (OH) haline dönüştürerek Fenton reaksiyonunu tetikler (25).

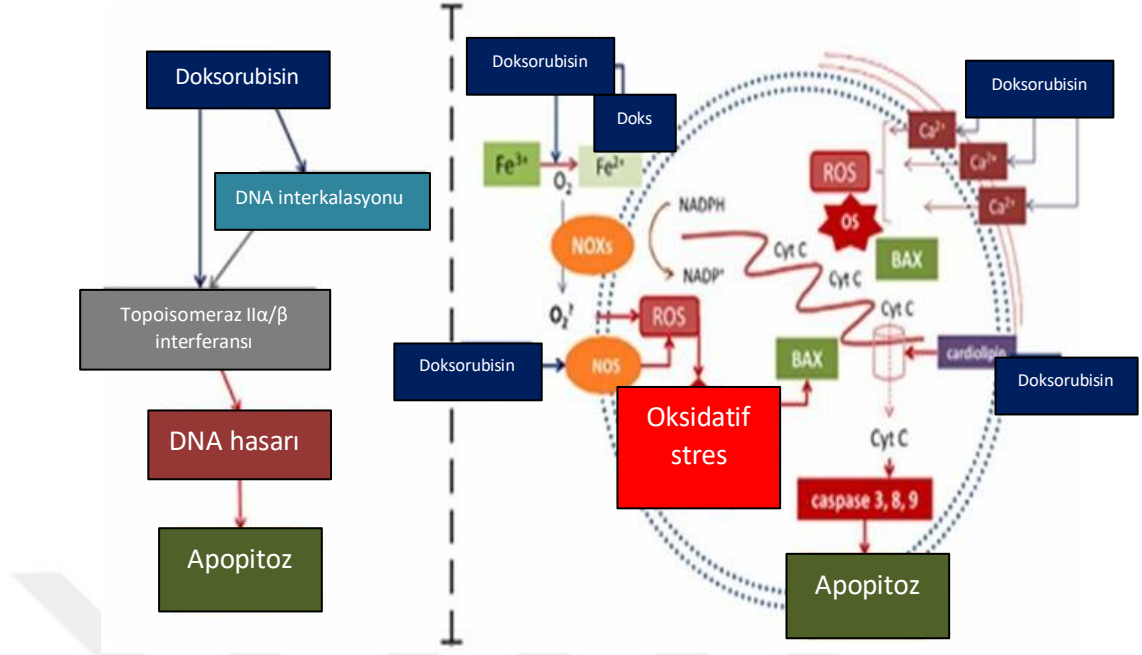
Doksorubisinin birikimli yüksek dozlarında, ROS üretimi oldukça artar ve bu durum hücre zarında lipitlerin bozulmasına, ATP'nin azalmasına, mitokondri geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (MPTP) açılmasına ve kalsiyum salınımının artmasına neden olur. Tüm bu etkiler, kardiyomiyositlerin apoptozuna yol açar. Antioksidan takviyeleri, doksorubisinin aşırı ROS üretimini azaltmada faydalı olabilir. Flavonoidlerin in-vivo ve in-vitro modellerde ROS üretimini azalttığı pek çok çalışma tarafından doğrulanmıştır, ancak mekanizma hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (26).



Şekil 2. Dokсорubisinin kalp hücresi yollarındaki etkileri (27 numaralı kaynaktan Türkçe’leştirilerek alıntı yapılmıştır)

2.2.7.2. Mitokondri hasarı

Mitokondriler, kardiyomiyositlerin enerji kaynağıdır ve kardiyomiyositlerdeki mitokondri oranı, vücuttaki diğer hücrelerin %60’ından daha fazladır. Kardiyomiyositlerin hacminin %30-40’ını mitokondriler oluşturur (28). Mitokondrilerdeki ROS üretiminin mitokondri hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Dokсорubisin, mitokondrinin iç zarındaki kardiyolipine güçlü bir bağlanma eğilimine sahiptir ve bu durum elektron taşıma zincirinin (ETZ) bozulmasına neden olur, bu da ROS ve reaktif azot türlerinin (RNS) artışına yol açar (29). Bu süreç, mitokondri zarının geçirgenliğini artırarak sitokrom C salınımına ve apoptozun başlatılmasına neden olur. Ayrıca, mitokondri hasarı ve dış zarın yırtılması gibi olaylar meydana gelir. Hem apoptoz hem de nekroz, çoğunlukla ROS aracılığıyla kardiyomiyosit ölümlerine yol açar (Şekil 3)(30).



Şekil 3. Doksorubisinin kardiyotoksisite mekanizmaları (31 numaralı kaynaktan Türkçe’leştirilerek alıntı yapılmıştır)

2.2.7.3. *Topoizomeraz 2β (TOP2β)’ye bağlanma*

Doksorubisinin temel kanser karşıtı mekanizması, tümör hücrelerinin çekirdeğindeki topoizomeraz II ile bağlanarak etkisini göstermesidir. Topoizomerazın iki izoformu vardır: 2α (TOP2α) ve 2β (TOP2β). Tümör hücresinde doksorubisin, TOP2α’ya bağlanarak DNA’nın parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açar. Ne yazık ki, doksorubisin aynı zamanda yetişkin kardiyomiyositlerde baskın olarak bulunan TOP2β’ya da bağlanır (32). Bu doksorubisin-DNA-TOP2β kompleksi, çift zincirli DNA kırılmalarına yol açarak apoptoza neden olur. Doksorubisinin kanser hastalarında daha fazla birikim göstermesi, kardiyotoksisite riskini artırır. Hastalarda doz kontrolü sağlamak, bu toksisiteyi önlemenin en önemli yoludur. Doksorubisinin çekirdek stresiyle ilişkili olarak, Nrf2’nin çekirdeğe taşınması Keap1-Nrf2 kompleksi aracılığıyla sağlanır ve bu da hücreyi koruyucu olan HO-1 üretimini başlatır. Bu sırada, hücresel oksidatif strese bağlı olarak c-Jun N-terminal kinazları (JNK’ler) ve p38-MAPK’ler aktive olur, bu da kardiyak patofizyoloji ve apoptozla ilişkilidir (33).

2.2.7.4. Kalsiyum homeostazının bozulması

Hücre içindeki kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesi, kalsiyum homeostazının korunması için kritik öneme sahiptir. Ancak doksorubisin, hücre içi kalsiyum seviyelerini artırır. Doksorubisin, sarkoplazmik/endoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA2a)'nın ekspresyonunu azaltarak sitozolde aşırı kalsiyum birikmesine neden olur. SERCA2a, sitozoldeki aşırı kalsiyumu geri kazandırmada hayati bir rol oynar. Kalsiyumun kontrolsüz birikimi, kalp kaslarının kasılma yeteneğini bozarak kardiyak disfonksiyona yol açar. Doksorubisin aynı zamanda $\text{Na}^{+2}/\text{Ca}^{2+}$ değişimini de inhibe eder ve ryanodin reseptör kanallarının ekspresyonunu artırarak sitozolde aşırı miktarda kalsiyum salınmasına yol açar (34).

Mitokondriler, salınan kalsiyumun büyük bir kısmını alır ve bu durum mitokondri disfonksiyonuna neden olur. Aşırı kalsiyum yüklenmesi, pro-apoptotik olayları tetikler ve mitokondri geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (MPTP) açılmasına neden olur (35).

Sonuç olarak, doksorubisinin elektrofilik özelliği dolayısıyla oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları olduğu, demirin bu reaksiyonlarda katalizör rol oynadığı, oluşan süperoksitlerin hücre içi makromoleküllerinde hasara yol açtığı ve ayrıca doksorubisine bağlı olarak kalsiyum homeostazının bozulduğu, bunun da hücre ölümüne katkı yaptığı belirtilmektedir (36).

Özetle doksorubisine bağlı oluşan kardiyotoksisite de pek çok biyolojik yolak rol oynamakta ve son derece kompleks mekanizmalar bu duruma iştirak etmektedir. Antrasiklinlere bağlı kronik kardiyak toksisitenin önlenmesi konusunda birçok çalışma yapılmış ve önemli ilerlemeler sağlanmıştır (37). Bunlar arasında yavaş ve sürekli infüzyonla doksorubisin kalp kasında daha düşük seviyelerde tutulması, başka antrasiklin analoglarının geliştirilmesi N- Asetil sistein, katesin, E vitamini, glutatyon gibi ajanlarla bu toksisitenin önlenmesi, metal bağlayıcı özelliği olan birtakım ajanlarla demirin bağlanarak serbest radikal oluşum reaksiyonlarını katalize etmesinin engellenmesi sayılabilir (38). Ayrıca kalsiyum antagonistleri ile yapılan bazı

Çalışmalarda doksorubisin kardiyak toksisitesini potansiyelize ettikleri ifade edilirken, bazı çalışmalarda ise doksorubisinin kalp kasında bulunduğu 21 gün içinde, kalsiyum antagonisti uygulaması ile doksorubisin kalp kasını tamamen terk ettiği için kardiyak toksisiteyi geç kalsiyum yüklenmesini önleyerek azaltabildikleri ifade edilmektedir (39). Gerek Piccinini ve arkadaşlarının çalışmasında, gerekse Viiiani ve ark.nın çalışmasında doksorubisinin kalp kasında bulunduğu dönemde (verilişinden itibaren özellikle ilk iki gün yüksek konsantrasyondadır ve tamamen kalp kası hücresini terk etmesi 21 gün almaktadır) kalsiyum antagonistleri kullanımının doksorubisin toksisitesini arttırdığı, buna karşılık kalp kasını tamamen terk ettikten sonra verilmesi halinde kardiyak toksisiteyi belirgin şekilde azalttığını bildirmektedirler (40-43).

2.2.8. Patofizyoloji

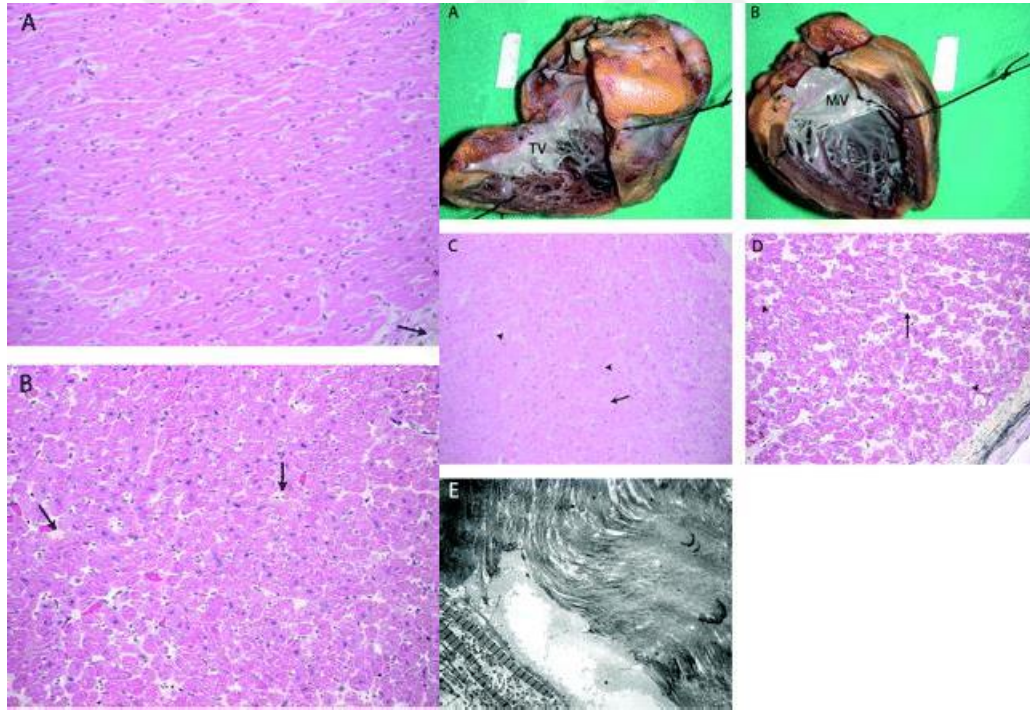
Miyosit hasarının birden fazla mekanizması tanımlanmış olmasına rağmen, en yaygın hipotezler arasında serbest radikallerin oluşumu ve hücre içi kalsiyum seviyelerini artıran hücre içi riyanodin reseptörlerinin aktivasyonu yer alır. Bu teoride doğrudan miyosit ölümü olmaktadır (44). Süperoksit ve hidrojen peroksitin, sıçan kalbindeki sarkoplazmik retikulum ve mitokondride, yani doğrudan hasara maruz kalan iki alanda yükseldiği bulunmuştur (45). Ayrıca in-vitro çalışmalar, süperoksit dismutaz ve tokoferol ilavesinin (bir serbest radikal temizleyici ilavesinin) antrasiklinlere maruz kalan miyokard hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin düzeylerini azalttığını göstermiştir (46).

Riyanodin reseptörleri sarkoplazmik retikulumda bulunur ve aktive edildiklerinde kas kasılmasına katkıda bulunan kalsiyum iyonlarını serbest bırakırlar. Doksorubisin uygulanmasının, bu reseptörlerin aktivasyonunda rol oynadığı ve kasılma elemanlarının başarısızlığına neden olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma, in-vitro deneyler sırasında doksorubisine maruz kalmanın, riyanodin reseptörünün aktivitesini arttırarak hücre içi kalsiyumun arttığını bulmuştur (47). Artan kalsiyum salınımı, kalsiyum kullanılabilirliğinde net bir azalmaya neden olarak kardiyak kontraktil disfonksiyona neden olur (48).

Düşünülen diğer mekanizmalar arasında alfa-aktin, miyozin ve troponin genlerinin ekspresyonunun değiştirilmesi, disfonksiyonel miyokardiyal adrenerjik ekspresyon ve antrasiklinlerden türetilen toksik metabolitler yer alır (49).

2.2.9. Patolojik bulgular

Işık mikroskopunda görülen patolojik bulgular arasında miyofibrillerde vakuolizasyon, kas liflerinde küçülme (her ikisi de miyofibril kaybını düşündürür), interstisyel ödem ve fibrozis yer alır (50). Endomiyokardiyal biyopside görülen morfolojik değişiklikler, miyosit hasarının derecesine ve yaygınlığına bağlı olarak derecelendirilebilir (51-54). Elektron mikroskobu, miyofilamentlerin kaybını ve sarkoplazmik retikulumda ve muhtemelen aynı zamanda transvers tübül sisteminde de belirgin dilatasyonunu göstermektedir (Şekil 4)(55-63).



Şekil 4. Meme karsinomu nedeniyle doksorubusin ile tedavi edilen bir olgudan çıkarılan kalp. (Şekil A normal kası; Şekil B doksorubusin toksisitesini göstermektedir H&E, ×20). Transmisyon elektron mikroskobu (E), miyofibrillerin kaybı ve interstisyel kollajende (yıldız işareti) H&E, ×20; (E) ×4600) (64)

2.2.10. Klinik belirtiler

Doksorubisine bağı kardiyotoksisitenin klinik belirtileri sıklıkla tedavi esnasında ya da tedavinin ardından ortaya çıkar. Bu belirtiler arasında nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, ödem ve yorgunluk bulunur. EKG değişiklikleri, ventriküler disfonksiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyak yan etkiler de gözlemlenebilir. Hastaların kardiyotoksisite açısından izlenmesi önemlidir, çünkü erken tanı ve müdahale prognozu önemli ölçüde etkileyebilir (65).

Doksorubisin kardiyotoksitesi 40 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir (9). En çok karşılaşılan klinik senaryolar kalp yetmezliği ve dismitrilerdir.

2.2.11. Kalp yetmezliği

Doksorubisin maruziyetine bağı sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun klinik belirtileri, diğerk kalp yetmezliği nedenleri olan hastalarda gözlenenlerle benzerdir.

2.2.12. Disritmiler

Hastalar, aralıklı veya sürekli bir aritmi (ani ölüm bile olabilir) ile başvurabilirler. Akut toksisitede, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliğine göre daha yaygın bir belirtidir.

2.2.13. Diğerk bulgular

Doksorubisin kardiyotoksitesi olan hastalarda, yüksek troponin, yüksek B-tipi natriüretik peptid (BNP) veya azalmış sol ventrikül sistolik veya diyastolik fonksiyon gözlenebilir (66).

Doksorubisin kullanımına bağı üç tip kardiyotoksisite tanımlanmıştır:

I- Tedavi sırasında olan akut veya subakut kardiyotoksisite

Akut toksisite, doksorubisin uygulamasının ilk 2-3 günü içinde ortaya çıkabilir ve vakaların yaklaşık %11'inde görülür. Klinik olarak hipotansiyon, taşikardi, çeşitli aritmiler, perikardit veya miyokardit olarak kendini gösterir, ancak uygun tedavi ile geri döndürülebilir.

II- Tedaviden itibaren bir yıla kadar kardiyomiyopatiye neden olan kronik kardiyotoksisite

Kronik toksisite ise, doksorubisin uygulamasından 30 gün sonra gelişir ve akut toksisiteye oranla daha az görülür, yaklaşık %1.7 oranındadır. Bu durum sol ventrikül disfonksiyonuna yol açarak geri döndürülemez şekilde konjestif kalp yetmezliğine dönüşebilir (67).

III- Tedaviden itibaren 5 yıl veya daha uzun süre sonra ortaya çıkabilen geç başlangıçlı kardiyotoksisite

Nadir de olsa, tek bir dozdan sonra akut veya subakut kardiyotoksisite ortaya çıkabilir. Bu hastaların elektrokardiyografilerinde (EKG) QT aralığında uzama ve supraventriküler, ventriküler ve kavşaksal aritmilere yatkındırlar. Kronik kardiyotoksisite (genellikle klasik kardiyomiyopati olarak adlandırılır), doza bağımlıdır ve çoğu durumda belirtilere ve semptomlara neden olur (67). Dilate kardiyomiyopatiye sekonder konjestif kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkar. Semptomlar tipik olarak tedaviden 3 ay sonra ortaya çıkar ve genellikle tedaviden bir yıldan kısa süre sonra ortaya çıkar. Toksisite, alınan doz arttıkça artar. Tedaviden sonra en az 1 yıl sonra başlayan kalp yetmezliği, geç başlangıçlı kardiyotoksisite olarak sınıflandırılır (68). Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite, uygulanan dozun büyüklüğüne bağlıdır. Normalde 400 mg/m^2 'nin altındaki bir doz daha az toksiktir; ancak bu dozun aşılması toksisite olasılığını artırır. Örneğin 550 mg/m^2 vücut yüzey alanı dozunda konjestif kalp yetmezliği insidansı yaklaşık %7 iken, 400 mg/m^2 'den düşük doz alan hastalarda bu oran %0.14'tür (69). Ayrıca, hastanın tıbbi geçmişi ve yaşı da kardiyotoksisite riskini etkileyen faktörler arasındadır. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi veya ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalık geçmişi, bu komplikasyonların gelişimine katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, 65 yaş üstü veya 4 yaşından küçük bireyler kardiyotoksisiteye karşı daha savunmasızdır. Tütün kullanımı, kötü beslenme ve fiziksel aktivite eksikliği de kardiyotoksisite riskini artıran diğer faktörlerdir (70).

2.2.14. Değerlendirme

Doksorubisin kardiyotoksisi şu durumlarda akla gelmelidir:

- 1- Doksorubisin maruziyeti esnasında veya sonrasında kalp yetmezliği bulguları, aritmi bulgusu veya başka bir kardiyak anormallik.
- 2- Doksorubisin tedavisi esnasında veya sonrasında azalmış sistolik fonksiyonun tespiti.

İlk olarak doksorubisin tedavisi sırasında veya sonrasında kardiyotoksosite belirtileri veya bulguları ile başvuran hastalarda tam bir kardiyak değerlendirme gereklidir (71).

Odaklı öykü ve fizik muayene, doksorubisin maruziyeti öyküsü, diğer kardiyotoksik kanser tedavileri maruziyeti, EKG ve ekokardiyografi her hastaya uygulanmalıdır. Ardından eğer, ilk değerlendirme sonuçları kesin değilse (örneğin, tanısal olmayan ekokardiyografi görüntüleri) veya doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi diğer potansiyel kardiyak hastalıklardan (örneğin, koroner arter hastalığı, alkol kaynaklı sol ventrikül disfonksiyonu) ayırmak klinik olarak gerekiyorsa, ek testler gereklidir (72).

Tanısal olmayan görüntülerle şüphelenen sistolik disfonksiyon - Ekokardiyografi sonuçları net olmayan doksorubisin toksisitesi şüphesi bulunan hastalarda, kardiyovasküler manyetik rezonans (KMR) görüntüleme veya çok daha nadiren, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun nükleer ölçümü kullanılabilir.

Sistolik disfonksiyonun belirsiz kanıtları olan hastalar- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, doksorubisin kardiyomiyopatisi tanısı için kriterleri karşılamayan veya ejeksiyon fraksiyonunda azalma olmayan diğer sol ventrikül sistolik disfonksiyonu belirtileri olan hastalarda, ekokardiyografi ile seri testler yapılmalıdır (73).

2.2.15. Tanı

2.2.15.1 Doksorubisin ile ilişkili sol ventrikül disfonksiyonu

Doksorubisin tedavisi almış hastada, sol ventrikül sistolik disfonksiyonun, diğer sol ventrikül disfonksiyonuna yol açan nedenler dışlandıktan sonra, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bazalinden 10 mmHg'dan fazla ya da ejeksiyon fraksiyonunun normalin alt sınırında olması tanı koydurucudur. Çoğu durumda, doksorubisin ile ilişkili sol ventrikül sistolik disfonksiyon tanısı bir dışlama tanısıdır (örneğin, koroner arter hastalığı, toksisiteler)(74).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda olan daha küçük azalmalar veya başka bir sol ventrikül fonksiyon ölçütünde (örneğin, global longitudinal strain'de 15 puandan fazla azalma) belirgin değişiklik olan hastalarda, kardiyotoksiste mevcut olabilir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşü tespit etmek için seri testler önerilir. Diğer anormal sol ventrikül yapı ve fonksiyon belirtileri olmadan (örneğin, sol ventrikül dilatasyonu, fonksiyonel mitral yetmezlik, kalp yetmezliği belirtileri), kanser tedavisi ile ilgili büyük kararlar verilmeden önce ekokardiyografinin tekrarlanması gerekli olacaktır. Çünkü küçük sol ventrikül fonksiyon düşüşleri yanıltıcı olabilir (75).

Doksorubisin kardiyotoksitesinde, sol ventrikül kütlelerinde bir azalma ortaya çıkarabilir. Veriler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki bir azalma olmadan bile önemli kalp hasarı veya kardiyotoksitenin meydana gelebileceğini göstermektedir. Doksorubisin maruziyetini takiben diyastolik disfonksiyon, aritmiler veya diğer kardiyak anormallikler gelişen hastalarda, spesifik tanı kriterleri yoktur; doksorubisin kaynaklı kardiyotoksitenin göstergeleri, doksorubisin maruziyeti ile yeni başlayan kardiyak disfonksiyon belirtileri arasındaki kısa süre ile ilişkidir (76).

2.2.15.2. Ayırıcı tanı

Doksorubisin kaynaklı kardiyomiyopati tanısının kriterleri spesifik olmadığı için, sol ventrikül sistolik disfonksiyonun nedenleri dışlanmalıdır. Öykü, özel belirtiler, EKG bulguları, ekokardiyografik özellikler veya ek laboratuvar testleri,

alternatif bir sol ventrikül disfonksiyonu nedeninin varlığını veya kardiyotoksisiteyi düşündürebilir (77).

2.2.16. Tedavi

2.2.16.1. Sistolik disfonksiyon yönetimi

Mevcut doksorubisin alan hastalar: Doksorubisin kaynaklı sol ventrikül sistolik disfonksiyonu tanısı doğrulandığında öncelikli olarak doksorubisin tedavisini durdurmak gerekmektedir (78).

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonun yönetimi: Doksorubisin kaynaklı sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastaların yönetimi, diğer sol ventrikül sistolik disfonksiyonu nedenlerine sahip hastaların yönetimine benzer.

2.2.16.2. Tıbbi tedavi

Sol ventrikül fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi: Doksorubisin ilişkili sol ventrikül disfonksiyon tanısı konmuş hastalarda, doksorubisin kesilir ve tıbbi tedavi başlatılmasından sonra görüntülemeler tekrarlanır ve sol ventrikül fonksiyonunda herhangi bir iyileşme olup olmadığı değerlendirilir, böylece etkilenmenin doksorubisin bağlanıp bağlanamayacağına kara verilebilir (79).

Doksorubisine devam edilmesinin risk ve yararının değerlendirilmesi: Gerekirse, devam eden doksorubisin uygulamasının olası olduğu durumlarda, bunun uygunluğu, kardiyak toksisitenin derecesine, kanser evresine, doksorubisin olmayan temelli rejimlerin mevcudiyetine ve etkinliğine ve hasta tercihine bağlıdır. Genel olarak, devam eden sistemik antikanser tedavisi gösteriliyorsa, doksorubisin içermeyen bir rejim uygulamak tercih edilir (80).

Doksorubisin kardiyotoksisitesi gelişmiş hastaların, kardiyotoksisite riskinin diğer kanser tedavileri ile ilişkilendirilmiş hastalardan daha yüksek olduğunu bilmeleri önemlidir. Doksorubisin kardiyotoksisitesi yaşamı tehdit edici olabilir ve

kalıcıdır. Bu nedenle, belirgin bir kardiyotoksik reaksiyon meydana geldiğinde doksorubisin reçete edilmesinin riskleri dikkate alınmalıdır. Ayrıca, kardiyak takip ve erken müdahale için hasta izleme protokolleri oluşturulmalıdır (81).

2.2.16.3. Doksorubisine bağlı kardiyotoksisitede deneysel tedavi seçenekleri

Doksorubisine bağlı kardiyak toksisitenin önlenmesi konusunda flavonoidlerden bazıları antioksidan-serbest radikal süpürücü ve metal iyonları bağlayıcı (şelasyon) özellikleri dolayısıyla tedavide bir seçenek oluşturabilirler. Özellikle karaciğer üzerinde toksik tablolar oluşturarak hazırlanan hayvan modellerinde detoksifikasyona yardımcı oldukları literatürde yer almaktadır. Yapılan in-vitro ve in-vivo birçok deney bu maddelerin yukarıda saydığımız özelliklerini hayvan sistemlerinde gösterebileceğini ortaya koymuştur (82).

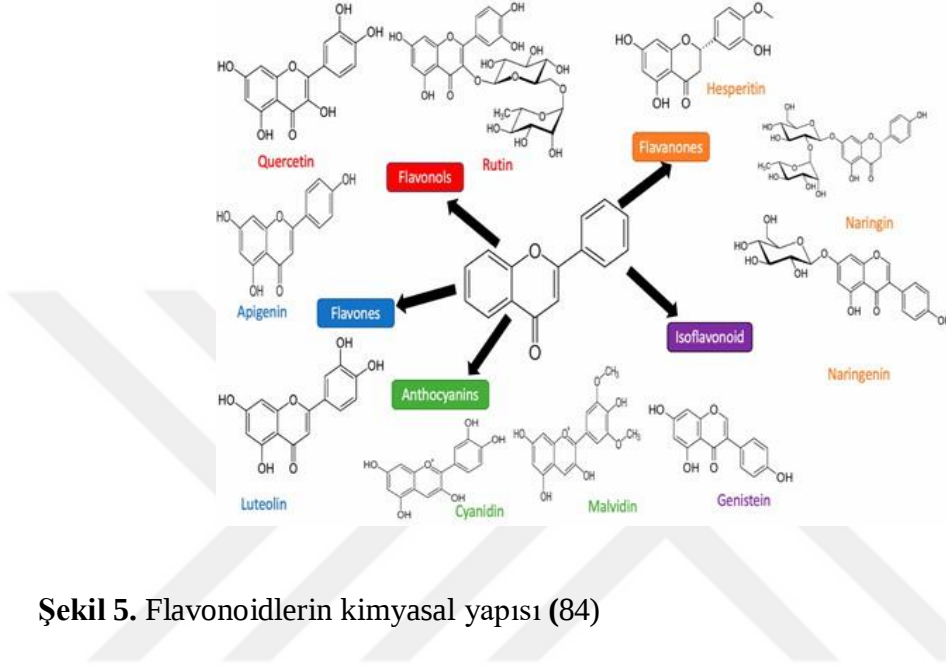
Bu şelasyon stratejilerinden biri de doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlemek için FDA onaylı kardiyoprotektif ilaçlarla (örneğin deksrazoksan) birlikte uygulanmasıdır. Deksrazoksan'ın en güncel mekanizmaları arasında demir şelasyonu, oksidatif stresi azaltma ve nükleusta topoizomera II ile doğrudan rekabet etme özellikleri bulunmaktadır (83).

Doğal ürünler, beslenmede ve birçok hastalığın tedavisinde insanlar tarafından geleneksel olarak kullanılmaktadır. Flavonoidler, özellikle doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı kardiyoprotektif önlemler açısından geniş çapta incelenmiştir. Flavonoidler, antioksidan, anti-enflamatuar, anti-apoptoz ve demir şelasyonu gibi farmakolojik etkilere sahiptir (83).

2.3. Flavonoidler

Flavonoidler, doğal bileşikler grubunun önemli bir parçasıdır ve birçok bitkide bulunur. Özellikle flavonoidlerin farmakolojik etkileri, hayvan modelleri, hücre modelleri ve insan klinik deneylerinde yoğun bir şekilde test edilmiştir. Flavonoidler; antioksidan, anti-enflamatuar, anti-apoptoz ve demir şelasyonu gibi birçok

farmakolojik özelliğe sahiptir. Flavonoidler, yapısal olarak flavonoller (quercetin, rutin), flavonlar (apigenin, luteolin), antosiyaninler (siyanidin), flavanonlar (hesperedin, naringenin) ve izoflavonoidler (genistin, genistein) olarak sınıflandırılır (Şekil 5)(85).



Şekil 5. Flavonoidlerin kimyasal yapısı (84)

2.3.1 Luteolin

Luteolin, sebze ve meyveler gibi günlük hayatta sıkça tüketilen doğal kaynaklarda bulunan bir flavonoiddir. Luteolin, anti-kanser, anti-diyabetik, kolesterol düşürücü ve kardiyoprotektif özelliklere sahiptir. Ayrıca, doksorubisinin metabolitine dönüşümünü önleyerek kardiyotoksisiteyi azaltır. Çin tıbbında zengin luteolin içeren bitkiler, inflamasyonu, hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmıştır. Luteolin, kardiyomiyopatiler, iskemik/reperfüzyon hasarı ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde olumlu etkiler göstermiştir (86).

Bir çalışmada, doksorubisin uygulanan sıçanlarda luteolin ile tedavi edilen gruplarda kardiyak biyomarkerlar (Troponin T, BNP ve LDH) anlamlı derecede azalmıştır. Luteolin, hücre hayatta kalma oranını artıran protein kinaz B proteininin

düzenlenmesini sağlamıştır. Hücre modellerinde de luteolinin oksidatif stres üretimini azalttığı ve apoptoz oranını düşürdüğü görülmüştür. Luteolin ayrıca kalsiyum dengesini koruyarak kalp kası işlev bozukluklarını önler ve SERCA2a ekspresyonunu artırır (87).

2.3.2. Quercetin

Quercetin, genellikle meyveler (örneğin, böğürtlen), soğan, elma, armut, ıspanak gibi birçok bitkide bulunan bir flavonoiddir. İnsanlarda günlük quercetin alımının 20-50 mg civarında olduğu tahmin edilmektedir. Quercetin, kanser karşıtı, anti-diyabetik, analjezik, anti-inflamatuar gibi çok sayıda farmakolojik etkisiyle bilinir ve kardiyoprotektif olarak da önemli bir rol oynar. Quercetin, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite, iskemik/reperfüzyon hasarı ve diyabetik kardiyomiyopati gibi çeşitli kalp rahatsızlıklarına karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmektedir (88).

Quercetin, hücre sinyal yollarının yukarı ve aşağı akışında etkili olur ve kardiyomiyositler için yararlı etkiler sağlar. Quercetin'in ekstrasellüler sinyal regülating kinaz (ERK) ve Mitojen aktif protein (MAP) kinaz proteinlerini baskıladığı ve hücre hasarını azalttığı görülmüştür. Bir çalışmada, quercetin ile tedavi edilen H9c2 hücrelerinde apoptoz oranı önemli ölçüde azalmıştır; buna karşın sadece doksorubisin verilen hücrelerde apoptoz oranı belirgin şekilde artmıştır. Quercetin, mitokondri işlevini iyileştirir ve oksidatif stresi azaltır. Özellikle, quercetin mitokondri geçirgenlik geçiş gözeneklerini (mPTP) önleyerek mitokondriyi aşırı ROS üretimine karşı korur (89).

Bir başka çalışmada, 100 mg/kg quercetin ile tedavi edilen sıçanların kalp biyobelirteçleri (kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH), Troponin) önemli ölçüde azalmış ve kalp histolojisi iyileşmiştir. Quercetin, anti-inflamatuar etkiler göstererek tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ekspresyonunu baskılar. Quercetin, doksorubisin kaynaklı toksisiteye karşı bu proteinleri baskılayarak kalp dokusunu korur. Ayrıca, quercetin ve diğer bileşiklerle birlikte (örneğin resveratrol ile) kullanıldığında, oksidatif stres ve kalp hasarına karşı

daha güçlü etkiler göstermiştir. Quercetin'in süper oksid dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırdığı ve ROS üretimini azalttığı pek çok çalışmada doğrulanmıştır. Bu özellikleri, quercetini doksorubisin kaynaklı kardiyotoksositeye karşı güçlü bir kardiyoprotektif ajan haline getirmektedir (90).

2.3.3. Apigenin

Apigenin, flavonlar grubuna ait bir bileşiktir ve birçok bitki dokusunda doğal olarak bulunur. Apigenin; antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve antidiyabetik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Apigenin'in PI3K/Akt sinyal yolunu yukarı regüle ettiği ve NF-κB ekspresyonunu baskıladığı bilinmektedir. Ayrıca, siklooksijenaz (COX)-2 ekspresyonunu azaltarak iltihabı hafifletir. Apigenin, antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, glutatyon) ekspresyonunu artırır ve böylece hücrel oksidanlarla savaşır (91).

Apigenin, hem hayvan hem de hücre modellerinde doksorubisin kaynaklı kardiyotoksositeye karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Bir çalışmada, apigenin ile tedavi edilen sıçanlarda kalp biyobelirtçileri (CK-MB, LDH, troponin T) belirgin şekilde azalmış ve kardiyak fibröz doku oranı düşmüştür. Apigenin ayrıca mitokondri disfonksiyonunu hafifleterek apoptozu azaltmıştır. Diğer çalışmalarda, apigenin PI3K/Akt/mTOR yolunu aktive etmiş ve hücrelerin hayatta kalma oranını artırmıştır (92).

2.3.4. Rutin

Rutin, flavonoidlerin flavonol alt sınıfına ait bir bileşiktir ve birçok bitki türünde bulunur. Rutin, kardiyak yeniden şekillenmeyi (remodeling) azaltan etkiler gösterir ve ROS üretimini inhibe eder. Doksorubisinin yol açtığı sol ventrikül genişlemesi ve kardiyak fonksiyon bozukluğu etkilerini hafifletir. Rutin, ROS üretimini ve apoptozu azaltarak kardiyomiyositleri korur. Bir çalışmada, rutin ile tedavi edilen H9c2 hücrelerinde apoptoz oranı belirgin şekilde azalmış ve anti-apoptotik protein olan B cell lenfoma 2'nin (Bcl-2) ekspresyonu artmıştır (93).

Hayvan modellerinde yapılan başka bir çalışmada, rutin ile tedavi edilen farelerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp dokusundaki fibröz alanların önemli ölçüde iyileştiği gözlenmiştir (93).

2.3.5. Hesperidin

Hesperidin, narenciye meyvelerinde (örneğin portakal, limon) bulunan bir flavanon grubuna ait flavonoiddir. Antioksidan, anti-inflamatuar, anti-apoptoz ve anti-kanser özellikleri ile tanınan hesperidin, özellikle kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı hesperidinin koruyucu etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, bu bileşiğin kalp biyobelirteçlerini azalttığı, antioksidan enzim seviyelerini artırdığı ve ROS üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (94).

Bir çalışmada, doksorubisin ile tedavi edilen sıçanlarda hesperidin uygulaması, serumda CK-MB, LDH, AST ve ALT seviyelerinin belirgin bir şekilde azalmasına neden olmuştur. Ayrıca, hesperidin doksorubisinin yol açtığı kalp kası hasarını azaltmış ve antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GSH) aktivitelerini artırmıştır. Mitokondriyal disfonksiyonu önleyerek kalsiyum homeostazını düzenlemiş ve apoptoz seviyesini azaltmıştır. Hesperidin ayrıca, hücre içi demir seviyelerini azaltarak Fenton reaksiyonunu engeller ve oksidatif stresin şiddetini hafifletir (95).

2.3.6. Siyanidin

Siyanidin, antosiyaninler sınıfına ait bir flavonoiddir ve özellikle meyve ve sebzelerde (örneğin böğürtlen, kiraz, siyah havuç) bol miktarda bulunur. Siyanidin; antioksidan, anti-inflamatuar ve kardiyoprotektif etkileri ile bilinir. Özellikle ROS üretimini azaltarak ve lipid peroksidasyonunu önleyerek kardiyotoksisiteyi hafifletir.

Siyanidin, mitokondriyal fonksiyonların iyileşmesine yardımcı olur ve doksorubisin ile indüklenen apoptozu engeller. Bir çalışmada, siyanidin uygulaması

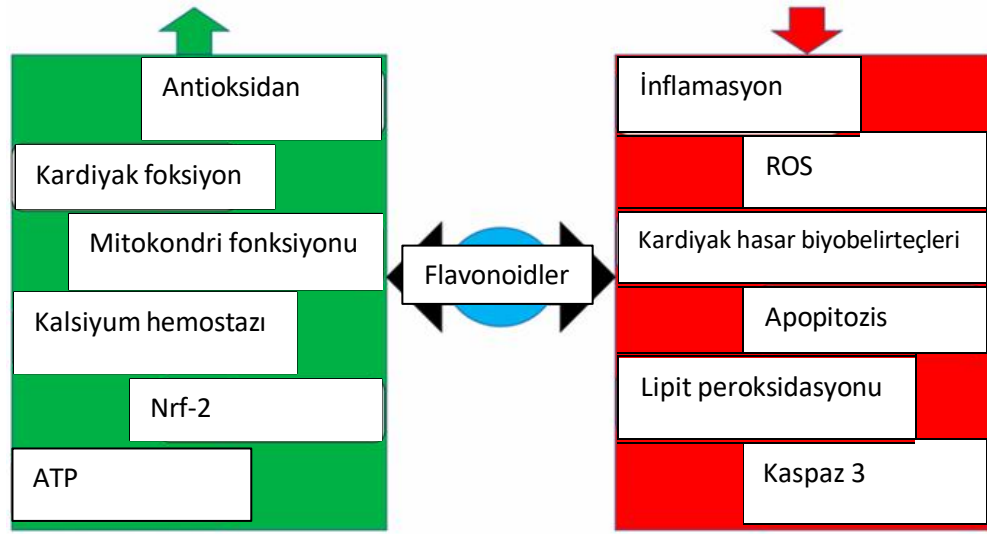
yapılan sıçanlarda, doksorubisin ile tetiklenen kalp biyobelirteçlerinin (Troponin, CK-MB, LDH) seviyelerinin anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda siyanidin, mitokondri zarındaki geçirgenlik gözeneklerinin kapanmasına katkıda bulunarak mitokondriyi korur ve apoptoz oranını düşürür (96).

2.3.7. Naringenin

Naringenin, narenciye meyvelerinde (özellikle greyfurt ve portakalda) bulunan bir flavanon türüdür. Naringenin'in kardiyovasküler sistem üzerinde güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir. Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı koruyucu etkileri üzerine yapılan araştırmalarda, naringenin ROS üretimini azaltmış ve lipid peroksidasyonunu önlemiştir (97).

Naringenin, kardiyomiyositlerde Ca^{2+} homeostazını düzenleyerek doksorubisinin neden olduğu hücre içi kalsiyum dengesizliklerini düzeltir. Bu, hücrelerin apoptoza karşı korunmasını sağlar. Ayrıca, TNF- α ve interlekin (IL)-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin seviyelerini düşürerek inflamasyonu önler. Yapılan bir çalışmada, doksorubisinle tedavi edilen sıçanlara naringenin verildiğinde, sol ventrikül fonksiyonlarının iyileştiği ve oksidatif stres belirteçlerinin azaldığı görülmüştür (Şekil 6)(98).

Bu flavonoidlerin, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlemede etkili olduğunu gösteren birçok araştırma bulunmaktadır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, bu doğal bileşiklerin ROS, inflamasyon ve apoptoz üzerinde olumlu etkiler yaparak kalbi koruduğunu ortaya koymaktadır (99).



Şekil 6. Flavonoidlerin hücre içi etkileri (100 numaralı kaynaktan Türkçe’leştirilerek alıntı yapılmıştır)

Yukarıda da bahsedildiği gibi çalışmalarda doksarubusine bağlı gelişen kardiyotoksistetedeki N- Asetil sistein, katesin, E vitamini, glutatyon, kalsiyum antagonistleri, flavonoidler gibi ajanlar denenmiş ancak hasarı tamamen geri döndürebilen yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir. Kardiyotoksistenin temel mekanizması olan serbest oksijen radikallerinin oluşması ya da oluşan radikallerin uzaklaştırılması mümkün olur ise kardiyotoksiste de minimize edilmiş olacaktır. Bu noktadan yola çıkarak kuvvetli bir anti-oksidan ajan olduğunu bildiğimiz buğday ruşeym yağının doksarubusine bağlı oluşan kardiyotoksisteye olan etkisini incelemeyi düşündük.

2.4. Buğday ruşeym yağı

Buğday ruşeym yağı, buğday tanesinin içinde bulunan ve zengin besin öğeleri içeren bir bitkisel bir yağdır. Hem geleneksel hem de modern tıpta çeşitli yararları olduğu öne sürülmüştür (101).

Dünya genelinde buğdayın öğütülmesi sırasında üretilen buğday tohum zarı çoğunlukla hayvan yemi formülasyonunda diyet takviyesi olarak kullanılmaktadır (101). Ancak, buğday tohum zarı, proteinler, lipidler, şekerler ve mineraller gibi

yüksek konsantreli besin maddeleri yanında tokoferoller (E vitamini), B grubu vitaminleri, karotenoidler, flavonoidler, fitosteroller ve polikosanol gibi özel bir kaynaktır. Bu nedenle, buğday tohum zarı potansiyel olarak besleyici bir gıda takviyesi olmasının yanı sıra ekmek, kurabiye kek gibi gıdaların hazırlanmasında kullanılan bir hammadde kaynağıdır (101). Ayrıca, buğday tohumundan elde edilen yağ, ilaç ve kozmetik endüstrisinde (örneğin, alfa-tokoferol) vitamin üretimi için yaygın olarak kullanılmakta olup, aynı zamanda gıda, yem ve biyolojik böcek kontrol ajanı olarak da kullanılmaktadır (102). Yağsız buğday tohumu zarı ve buğday tohumu proteinleri, işlenmiş et, tahıllar ve fırın ürünleri, ekstrüde edilmiş yüksek proteinli gıdalar ve içecekler gibi çeşitli gıda ürünleri için faydalı içeriklerdir. Buğday tohumu ve türevlerine atfedilen faydalar arasında plazma ve karaciğer kolesterolünün düşürülmesi, kolesterol emiliminin azaltılması, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi, fiziksel dayanıklılığın artırılması, yaşlanmanın geciktirilmesi, doğurganlığın artırılması ve kanserojen etkinin önlenmesi ve tedavisi bulunmaktadır (103).

Buğday tohumunun insan tüketimi, rafinoz, fitik asit ve buğday tohumu aglütinineri gibi bazı antinütrisyonel moleküllerin varlığı tarafından genellikle sınırlandırılmaktadır, ancak pişirme, hafif termal işlemler ve mayalanma gibi işlemler sindirilebilirliğini artırabilir (104). Öğütme endüstrisi için 'buğday tohumu', buğday tohum organının embriyo kısmıdır. Bununla birlikte, morfolojik olarak tohum, buğday tanesinin hem embriyo hem de skutellum fraksiyonlarını içerir. Değirmenciler genellikle skutellumu etkili bir şekilde çıkaramazlar ve bu fraksiyon normalde kepek ile birlikte taşınır. Ekonomik olarak, skutellum, embriyo fraksiyonundan daha değerlidir, çünkü daha yüksek vitamin ve toplam yağ içeriğine sahiptir (105). Her durumda, mevcut tohum ayırma teknolojisi, embriyonik tohumun yaklaşık %0.4-0.5'lik bir verimini verirken, tohumun tamamı tohum ağırlığının %2.5-3.8'ini temsil eder (106). Ayrılma mevcut teknolojiye ilişkin kapsamlı, ancak biraz eski bir inceleme, Posner tarafından sunulmuştur. Ticari değirmenlerde iki yaklaşım öne çıkmaktadır. En yaygın yöntemde, buğday tohumu parçacıklarını içeren ara ürünler, tohumun sıkılmasına izin veren yüksek yağ içeriği nedeniyle sıkıştırılmış (yassılaştırılmış) ve süzme yoluyla ayrılır. Ancak, sıkıştırma sırasında bazı, una transfer edilebilir, bu da yağ kaybına ve unun kontaminasyonuna neden olabilir. İkinci yöntem, buğday tohumunu özel olarak tasarlanmış bir tohum ayırıcıyla bir kırma sisteminde ayırır, ancak, bu sistem sofistike ekipmana büyük yatırım ve yüksek işletme

maliyetleri gerektirir. Posner ve Li tarafından önerilen bir öğütme sürecinin bir parçası olarak buğdayın hem embriyo hem de skutellum fraksiyonlarının çıkarılması için adım adım bir prosedür önerilmiştir. Yöntemleri, buğdayın embriyo kısmını maksimum etkiyle ayırmaya izin veren toplam nem içeriğine (yaklaşık %13.5) kadar buğdayın yumuşatılmasını gerektirir, ardından, yumuşatılmış buğday mekanik etki kuvvetlerine maruz bırakılarak embriyo buğdaydan ayrılır. Bu adımlardan sonra, deembriyonize edilmiş buğday, ardışık çiftlerin kırılma silindirleriyle skutellum ayırması için ikinci bir yumuşatma adımına (yaklaşık %16'ya kadar) tabi tutulur. Embriyo ve skutellum bu şekilde buğdaydan ayrılırken, endosperma fraksiyonu yalnızca minimum miktarda tohum kaynaklı kontaminant içeren yüksek kaliteli bir un haline getirilir. Bu yöntem, embriyonik eksenin ve skutellumun % 50-100'ünün kurtarılmasına izin verir, buğday çeşidine / türüne bağlı olarak geleneksel tekniklerle elde edilen %15-20'ye kıyasla çok daha verimlidir. Tohumun kompozisyonu, yaklaşık %10-15 yağ, %26-35 protein, %17 şeker, % 1.5-4.5 lif ve yaklaşık %4 mineral içerir (107). Özellikle fitosteroller (24-50 mg/kg), polikozanol (10 mg/kg), karotenoidler (4-38 mg/kg), tiamin (15-23 mg/kg) ve riboflavin (6-10 mg/kg) gibi önemli miktarda biyoaktif bileşiklerin bulunmasıdır. Buğday tohumu, embriyonik doğasında sayısız enzim içerir. Öğütme sürecinden elde edilen tohum fraksiyonunda, karbonhidratlar toplamın yaklaşık %45'ini temsil eder (108). Ancak, bunlar genellikle diğer kontaminasyon fraksiyonlarından gelir. Nişasta endospermnden, çoğu selüloz ve hemisellüloz kepekten gelir. Buğday tohumu yaklaşık %10-15 yağ içerir. Yağ geri kazanımı, mekanik presleme veya çözücü ekstraksiyon ile gerçekleştirilir; bu işlemler sırasıyla toplam lipidin yaklaşık %50'sini veya %90'dan fazlasını geri kazanır (109). Ayrıca, yağ içeriği, düşük yağ içeriğine sahip olan kepek ve endosperm ile kirlenmenin derecesi ve yassılaşıma sırasında yağ kaybı tarafından etkilenir. Ham buğday tohumu yağı genellikle koyu renkli olup, oksidatif koşullara bağlı olarak güçlü bir koku ve tat olabilir. Yüksek kaliteli, stabil yağlar üretmek için, istenmeyen bileşiklerin eliminasyonu ve mümkün olduğunca çok miktarda tokoferol ve diğer besin maddelerinin korunması gerekmektedir. Geleneksel rafine işlemleri sırasında, önemli bir besin bileşenlerinin kısmen kaybedildiği bilinmektedir örneğin, deodorizasyon tokoferol içeriğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, süperkritik akışkan fraksiyonlama gibi alternatif yağ rafinasyon yolları önerilmiştir (110).

Buğday tohumu lipidleri büyük ölçüde yağ asitlerinden (YA) oluşur. Ham yağın serbest yağ asidi (SYA) içeriği genellikle yüksektir (%5–25) ve tohumun kokuşmuşluğuna, ayrılma yöntemine, depolama ve yağ çıkarma koşullarına bağlı olarak değişir. Yiyeceklerdeki acı ve sabunlu tat genellikle SYA'ye bağlıdır. Serbest yağ asitlerinin çoğunluğu trigliseridlerdir (%57) ve en bol olanı linoleik asittir (18:2). Bu, toplam trigliseridlerin %42-59'unu oluşturur, onu palmitik asit (16:0) ve oleik asit (16:1) izler. Doymamış asitler, trigliseridlerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Bildirilen yüzde kompozisyonları arasındaki farklılık, buğday çeşitleri, büyüme koşulları, tohumun depolanması ve lipidlerin çıkarılma yöntemindeki farklılıklara bağlanabilir (111). Daha yüksek monounsaturate yağ asidi konsantrasyonları için farklı YA profilleri, spelt ve einkorn buğdayları için bildirilmektedir. Küçük miktarlarda polar lipidler de bulunur. Hargin ve ark. çalışmalarında ve Morrison ve ark. çalışmalarında %14-17 veya daha az miktarda fosfolipidler /glikolipid bildirmişlerdir.

Buğday yağı ayrıca, hastalık önlemede önemli bir rol oynayan iki iyi bilinen antioksidan olan tokofenol (1300–2700 mg/kg) ve karotenoid de içerir. Ayrıca, buğday yağı içinde bulunan iki alkol grubu, kolesterolü düşürücü etkilere sahiptir; polikosanol (yüksek molekül ağırlıklı alifatik primer alkol karışımı) ve fitosteroller (steroid alkol).

Yağın çıkarılma sürecinin ana yan ürünü, yağsız buğday tohumu unudur (112). Bu fraksiyon yüksek protein içeriğine sahiptir (yaklaşık %35; özellikle albümin (toplam proteinin %34.5'i) ve globülin (15.6%). Dengeli bir amino asit profiline sahiptir, esansiyel amino asitler açısından zengindir (özellikle lizin) ve sebze proteinlerinin en cazip ve umut verici kaynaklarından biri olarak gösterilir. Yağsız buğday tohumu ayrıca şekerler (yaklaşık %20), bunların %58.5'i sukroz ve %41.5'i rafinoz; lif, pentozanlar ve nişasta ayrıca karotenoidler ve flavonoidler) de içerir (113).

Temel mineral bileşenleri potasyum, magnezyum, kalsiyum, çinko ve manganezdır, Yağsız buğday tohumunun total fenolik bileşeninden antioksidan aktivitesi yüksektir ve bu, oksidatif stres seviyelerini azaltmak için önemlidir. Dahası, buğdaya dayalı gıdaların zenginleştirilmesinde kullanımı, birçok gelişmekte olan ülkede beslenme iyileştirmesi için değerli bir takviye aracı sunar. Yağsız buğday tohumu unu proteinleri, bovine serum albuminlerinin emülsifiye özelliklerine ve kararlılığına, iyi köpürme kapasitesine ve mükemmel su tutma özelliğine sahiptir (114).

2.4.1. Sağlık üzerine etkileri

Antioksidan bileşikler içermesi nedeniyle, oksidatif stresi azaltabilir ve inflamasyonu önleyebilir. Bu, kalp hastalığı riskini azaltabilir ve metabolik sendrom gibi durumların gelişimini önleyebilir. Buğday ruşeym yağı ayrıca, sindirim sağlığını destekleyebilir, bağışıklık sistemini güçlendirebilir ve cilt sağlığını iyileştirebilir (115).

Buğday ruşeym yağının sağlık üzerine etkileri genellikle antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerine bağlanmıştır. Örneğin, buğday ruşeym yağındaki vitamin E gibi antioksidanlar, serbest radikalleri temizleyebilir ve hücresel hasarını azaltabilir. Ayrıca, içindeki omega-3 yağ asitleri, inflamasyonu inhibe edebilir ve kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebilir (116).

Buğday ruşeym yağı üzerine yapılan klinik çalışmalar, çeşitli sağlık yararlarını destekleyebilecek olumlu sonuçlar sunmuştur. Kan lipid profili üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, cilt sağlığı üzerine olumlu etkileri de gözlemlenmiştir (117).

Buğday ruşeym yağı, beslenme ve sağlık üzerine olumlu etkileri olduğuna inanılan bir bitkisel yağdır. Antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle, kalp sağlığını, metabolik sağlığı ve genel sağlığı destekleyebilir (118).

2.5. Deneyisel doksorubisine bağlı kardiyotoksisite modelleri

2.5.1. Antrasikline bağlı kardiyomiyopati modelleri

Başlangıçta antrasiklin antibiyotiklerinin zarar verici etkilerini simüle etmek için hem büyük hem de küçük laboratuvar hayvanları kullanılmıştır. Tavşanlar, kronik doksorubusin kardiyotoksisite etkilerini yaşayan ilk hayvanlar olmuştur. Maral ve ark., daha sonra Jaenke, tavşanlara 3-4 ay boyunca doksorubusin uygulandıktan sonra miyokardda histolojik ve ultrastrüktürel değişiklikleri tanımlamışlardır (119,120). Bu

araştırmacılar, kardiyomiyopatik lezyonların sıklığının ve şiddetinin en yüksek oranda sol ventrikül duvarı ve interventriküler septumda olduğunu, orta düzeyde atriyumlarda ve en düşük düzeyde sağ ventrikül duvarında olduğunu bildirmiştir.

Büyük laboratuvar hayvanlarının (domuzlar, maymunlar, köpekler gibi) başlıca avantajları, kardiyovasküler sistemlerinin anatomik yapısının insanla benzerliği, antrasiklinlerin uygulanması sırasında meydana gelen miyokarddaki benzer patolojik değişiklikler ve kalp fonksiyonlarını karakterize eden geniş bir yelpazedeki işlevsel çalışmaların yapılabilmesidir (121). Ancak, büyük hayvan modelinin önemli dezavantajları arasında, gerekli ilaç miktarının fazlalığı ve kan örnekleme yapılması ile doksorubusunin (süperior vena kava) çoklu intravenöz enjeksiyonlarının gerçekleştirilmesi sırasında ortaya çıkan teknik zorluklar yer alır (121,122). Ayrıca, kardiyotoksik etkilerin elde edilmesi için daha fazla miktarda kanser ilacı ve kardiyotoksikite belirtilerinin gelişmesi için daha uzun süreler gerekmektedir (123). Bu dezavantajlar, büyük modeller üzerinde yapılan deneyleri daha az verimli ve çok daha maliyetli hale getirir.

Antrasiklin analoglarının toksik özelliklerini incelemek gerektiğinde küçük laboratuvar hayvanları modellerine ihtiyaç duyulmuştur. Kısa bir süre içinde nispeten büyük bir hayvan örnekleminde ilaçların incelenmesine olanak tanıyan, aynı zamanda miyokard hasarını ve potansiyel kardiyoprotektif tedavilerin etkinliğini değerlendirmeye olanak tanıyan bir model gerekliydi. Bu kriterleri karşılayan en yaygın kullanılan modeller laboratuvar fareleri ve sıçanlardır (124).

2.5.2. Sıçan modelleri

1977 yılında Mettler ve arkadaşları, Fisher sıçanlarının 10-14 hafta boyunca haftada 1-2 mg/kg doksorubusin uygulandıktan sonra konjestif kalp yetmezliği belirtileri gösterdiğini bildirmiştir. Bu hayvanlarda histolojik değişiklikler arasında miyositlerde vakuolizasyon ve dejenerasyon, interstisyel ödem ve hafif fibrozis gözlemlenmiştir (125). En iyi sıçan modelini bulma arayışında olan Herman ve arkadaşları, 1985 yılında spontan hipertansiyonu olan yetişkin erkek sıçanlarda ve

genetik olarak ilişkili normotansif Wistar-Kyoto sıçanlarında kronik doksorubusin kardiyotoksisitesinin şiddetini karşılaştırmışlardır (126). Her iki sıçan türünde de kalp lezyonları gözlemlenmiştir. Ancak, 12 hafta boyunca haftada 0.25-1 mg/kg doz seviyesinde, spontan hipertansiyonu olan sıçanlar, normotansif sıçanlara göre doksorubusin kardiyotoksik etkilerine karşı önemli ölçüde daha hassas bulunmuştur. Bu aşırı hassasiyetin mekanizması belirlenememiştir. Duyarlılıkları ve kalp lezyonlarının yüksek derecede tekrarlanabilirliği nedeniyle, spontan hipertansiyonu olan sıçanlar, antrasiklin kardiyotoksisitesini incelemek için diğer sıçan türlerine göre daha uygundur (121). Ancak, bu model sadece kemoterapi görmüş şiddetli arteriyel hipertansiyonu olan dar bir hasta grubunu yansıtmaktadır.

Genel olarak, modeller enjeksiyon protokollerine bağlı olarak kısa süreli ve uzun süreli olarak ikiye ayrılabilir (121,127). Kısa süreli sıçan modellerinde, hayvanlara tek bir dozda intravenöz olarak (10-30 mg/kg) doksorubusin verilir (128). Diğer kısa süreli modellerde ise, 2-3.4 mg/kg doksorubusin her iki günde bir, altı kez intraperitoneal olarak uygulanır (toplam doz 12-20 mg/kg)(128-135). Uzun süreli sıçan modelleri genellikle 2-12 hafta boyunca haftada 1-5 mg/kg ile toplamda 3-25 mg/kg dozlarında uygulanır (136-147).

Son zamanlarda daha çok kabul gören çalışmalarda, 6 kez gün aşırı 2.5 mg/kg doksorubusin uygulanan modeller araştırılmaktadır (148-152). Histolojik inceleme, bu enjeksiyon protokolünün düzensiz aralıklı miyokardiyal liflere, inflamasyon, ödem ve lökosit hücre infiltrasyonuna yol açtığını göstermiştir.

Kalbin elektron mikroskopik incelemesi, doksorubusin miyofibrillerin dejenerasyonu ve/veya kaybı ile karakterize edilen ve kardiyomiyositlerin sitoplazmik vakuolizasyonu gibi heterojen subhüresel değişiklikler indüklediğini göstermiştir. Bu değişiklikler, doksorubusin kardiyotoksisitesinin yapısal belirteçleri olarak bilinir. Ayrıca, kalbin hücre dışı alanında da yapısal bir düzensizlik gözlenmiştir, ve bu, hücre dışı matriks proteinlerinin yoğunluğunda bir artışla kendini gösterir. Aynı zamanda, ultrastrüktürel analiz, hasar görmüş kapiller endotelial hücrelerin varlığını göstermiştir. Hasar, plazmalemal bütünlüğün düzensiz olarak bozulması, mitokondri hasarı,

sitoplazmik yoğunlukta değişiklikler, ribozom sayısı, pinositoz vezikülleri ve kromatin organizasyonunun rastgele dağılması ile karakterize edilir; bu, endotelyal hücrelerin aktivasyonunu ve disfonksiyonunu gösterir (153). Ayrıca, doksorubusin ile tedavi edilen sıçanların kalplerinde şunlar gözlenmiştir: interstisyel kollajen liflerinin artan birikimi; makrofajların, büyük zarla bağlı alanlar oluşturan vakuollerin, Kaval hücre uzantılarının ve proliferatif fibroblastların varlığı. Tüm bu değişiklikler, doksorubusin uygulamasının bitiminden dört hafta sonra ortaya çıkar ve sekizinci hafta boyunca kötüleşir (154).

Sıçanlarda doksorubusin kronik kardiyotoksitesini oluşturan tek bir evrensel model henüz geliştirilememiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma randomize, kontrollü deneysel araştırmadır. Çalışmanın gerçekleştiği yer Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'dır. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 01.04.2023 ve 12/2023 sayılı onayının ardından başlandı.

Çalışmada, 180-250 gram ağırlığında, 34 adet, erkek Wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi ve aynı merkezde bakımları sağlandı (Resim 1). Sıçanlar çalışma boyu normal diyet ile ad libitum beslendi. Girişimsel standardizasyon açısından intraperitoneal enjeksiyondan önce 16 saat aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi. Çalışma süresi 12 gün olarak tasarlandı. Hayvanların tümü 11 gün, gün aşırı enjeksiyona tabii tutuldu. Enjeksiyon periyodundan 24 saat sonra (12. gün) deneysel çalışmalar için laboratuvara getirildi. Sıçanlar deney öncesi 12 saat aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

3.1. Deneyde kullanılan ilaçlar

- **Üretan** (Sigma-Aldrich, MO, USA), 300 mg/mL olacak şekilde distile suda çözüldü.
- **Alfa-kloralo**z (Sigma-Aldrich, MO, USA), 300 mg/mL olacak şekilde distile suda çözüldü.
- **Doksorubisin** (Saba ilaç, Adrimisin, 50 mg flakon25 ml enjeksiyonluk distile su ile çözülerek hazırlandı.)
- **Buğday ruşeym yağı** (TABİA Doğal Destek Ürünleri Araştırma Sanayi ve Ticaret A.Ş. Türkiye) (İçeriğinde %53.44 linoleik asit, %19.97 palmitik asit, %17.3 oleik asit, %7.56 linolenik asit ve %1.71 eikosenoik asit bulunmaktadır. Yoğunluğu 0.92 gr/mL'dir.)

3.2. Deney grupları

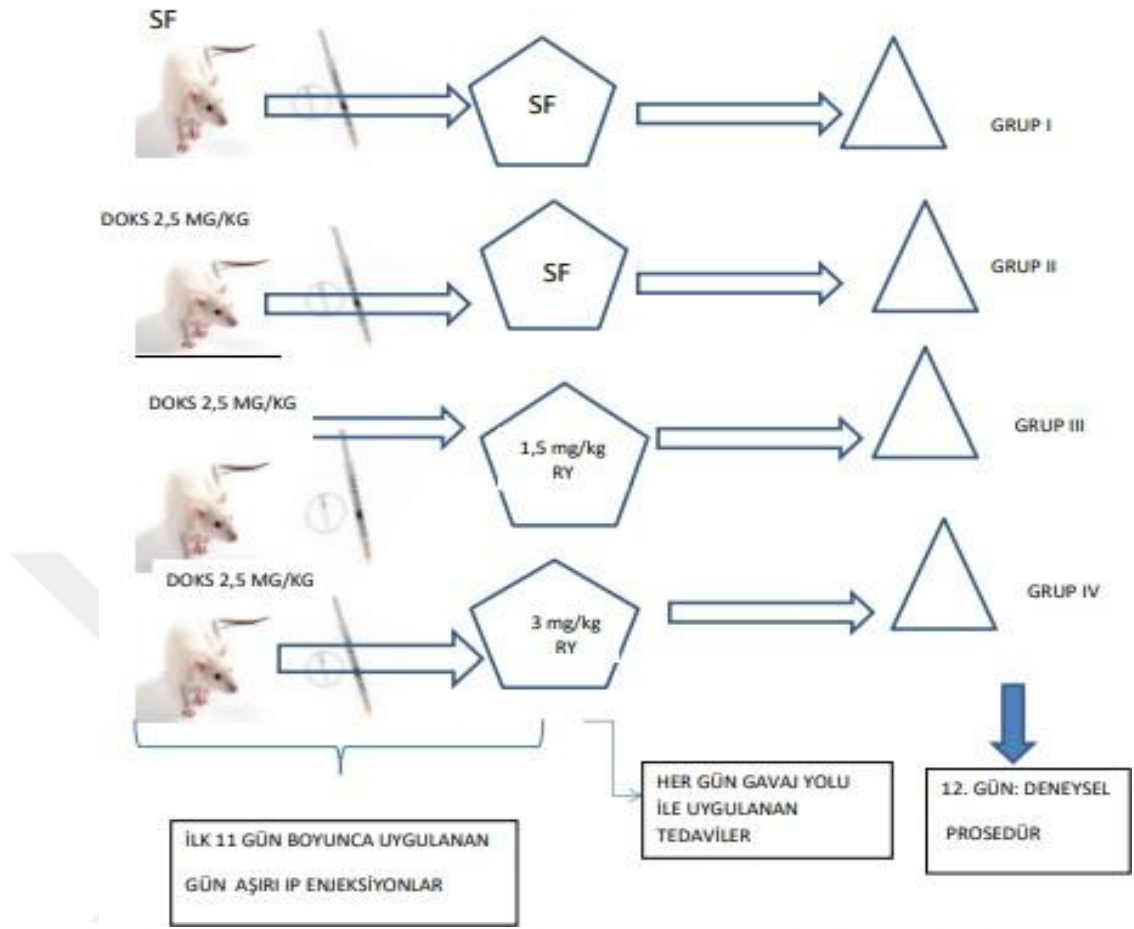
Sıçanlar, kura yöntemiyle randomize edilerek 4 gruba (her grupta n=7) ayrıldı.

Grup 1 (Kontrol grubu): Sıçanlara, kardiyotoksiste oluşturulan gruplar ile standardizasyonu sağlamak için 0.5 mL serum fizyolojik (SF) i.p. olarak, gün aşırı 6 kez enjekte edildi. SF enjeksiyonun birinci gününden başlayarak son güne kadar her gün 3 mg/kg (yüksek doz buğday ruşeym yağı ile aynı hacimde) SF gavaj yoluyla verildi (Şekil 7, Tablo 2).

Grup 2 (DOKS+SF grubu): Akut kardiyotoksiste oluşturmak amacıyla doksorubisin (DOKS) 2.5 mg/kg dozunda i.p. olarak gün aşırı 6 kez enjekte edildi. DOKS enjeksiyonunun birinci gününden başlayarak son güne kadar her gün 3 mg/kg (yüksek doz buğday ruşeym yağı ile aynı hacimde) SF gavaj yoluyla verildi (Şekil 7, Tablo 2)(155).

Grup 3 (DOKS+Düşük doz buğday ruşeym yağı tedavi grubu): Akut kardiyotoksiste oluşturmak amacıyla DOKS 2.5 mg/kg dozunda i.p. olarak gün aşırı 6 kez enjekte edildi. DOKS enjeksiyonunun birinci gününden başlayarak son güne kadar her gün 1.5 mg/kg (düşük doz=DD) buğday ruşeym yağı gavaj yoluyla verildi (Şekil 7, Tablo 2)(156).

Grup 4 (DOKS+Yüksek doz buğday ruşeym yağı tedavi grubu): Akut kardiyotoksiste oluşturmak amacıyla DOKS 2.5 mg/kg dozunda i.p. olarak gün aşırı 6 kez enjekte edildi. DOKS enjeksiyonunun birinci gününden başlayarak son güne kadar her gün 3 mg/kg (yüksek doz=YD) buğday ruşeym yağı gavaj yoluyla verildi (Şekil 7, Tablo 2).



Şekil 7. Deney gruplarının şematik gösterimi

(SF: Serum fizyolojik, DOKS: Doksorubisin, RY: Ruşeym yağı, IP: İntraperitoneal)



Resim 1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda barındırılan hayvanlar

Sıçanların başlangıç ve deney sonuna kadar gün aşırı vücut ağırlıkları ve ayrıca deney sonunda sağkalımları değerlendirilmiştir.

3.3. Deney protokolü

Sıçanlar randomize olarak gruplara ayrıldıktan sonra, başlangıçta ve i.p. enjeksiyonların yapıldığı günlerde (gün aşırı) vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedildi.

Akut doksorubisin kardiyotoksisite modeli oluşturmak için doksorubisin 2,5 mg/kg dozunda, gün aşırı, 6 kez (toplam 15 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edildi (155). Oral gavaj (SF veya buğday ruşeym yağı) uygulamaları, yine aynı laboratuvar da gerçekleştirildi. Çalışmanın ilk gününden itibaren ilgili gruplara 11. güne kadar her gün SF veya buğday ruşeym yağı P.O. gavaj yoluyla uygulandı.

Tablo 2. Deney gruplarının dağılımı ve deneye hazırlık aşamalarının özeti

Grup 1 Kontrol grubu	Grup 2 (Doks+SF grubu)	Grup 3 (Doks+Düşük doz buğday ruşeym yağı tedavi grubu)	Grup 4 (Doks+Yüksek doz buğday ruşeym yağı tedavi grubu)
• 0.5 ml SF i.p. • Gün aşırı • 6 kez enjeksiyon	• Doks 2.5 mg/kg i.p. • Gün aşırı • 6 kez enjeksiyon	• Doks 2.5 mg/kg • İ.p. • Gün aşırı • 6 kez enjeksiyon	• Doks 2.5 mg/kg • İ.p. • Gün aşırı • 6 kez enjeksiyon
• Her gün • 3 mg/kg (yüksek doz buğday ruşeym yağı ile aynı hacimde) • SF • Gavaj yoluyla	• Her gün • 3 mg/kg (yüksek doz buğday ruşeym yağı ile aynı hacimde) • SF • Gavaj yoluyla	• Her gün • 1.5 mg/kg buğday ruşeym yağı • Gavaj yoluyla	• Her gün • 3 mg/kg buğday ruşeym yağı • Gavaj yoluyla
KONTROL	MODEL	DÜŞÜK DOZ	YÜKSEK DOZ

(SF: Serum fizyolojik, Doks: Dokсорubisin, IP: İntraperitoneal)

Sıçanlar son enjeksiyon gününden 24 saat sonra (12. günde) Farmakoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarına getirdi. İntraperitoneal olarak uygulanan üretan (500 mg/kg) + alfa kloraloz (50 mg/kg) ile anestezi uygulandı (Resim 2). Anestezi derinliği pençe sıkma yöntemi ile test edildi. Anestezinin başarılı olduğu tespit edildikten sonra sıçanlar elektrokardiografi (EKG) kaydı için ameliyat masasının üzerine yerleştirildi.



Resim 2. Ameliyat masasına tespit edilen sıçan

Hayvanın tüyleri tıraş edilmiş ön ve arka bacaklarının palmar yüzeylerine D2 derivasyonda subkutanöz iğne elektrodlar (AD Instruments MLA 1204 Needle Elektrod, New South Wales, Australia) yerleştirildi. Her hayvanın beş dakika boyunca EKG kayıtları alındı (Resim 3). EKG parametreleri (PR aralığı, RR aralığı, QRS süresi, QT intervali) ve kalp atım hızı (KAH) parametreleri Data Acquisition Sistem (Powerlab/8SP, MP30B-CE, 206B1564; USA) ile kayıt edildi (Resim 4). Verilerin analizleri için Chart 5.0 yazılımı (AD Instruments, New South Wales, Australia) kullanıldı. EKG parametreleri milisaniye (msn) ve kalp atım hızı ise atım/dakika olarak belirtildi. QT süreleri ölçüldükten sonra Bazett formülüne ($QT_c = QT/(RR)^{1/2}$) göre düzeltilmiş QT süreleri hesaplandı (157).



Resim 3. EKG kaydı alınan sıçan



Resim 4. EKG kaydının alındığı bilgisayar sistemi

3.4. Cerrahi işlem

Anestezi altındaki hayvanların tümüne spontan solunumu ve hava yolu güvenliğini sağlamak için trakeostomi açıldı (Resim 5). Trakea, larinks kaudaline yerleştirilen 8 gauge'lık nazogastrik sonda ile kanüle edildi (Resim 6). İşlemin ardından tüm sıçanlara 15 dakikalık stabilizasyon periyodu uygulandı. Trakeostomi açıldıktan sonra anestezi altındaki hayvanların sağ karotid arterleri arteriyel kan basıncı izlemi için heparinize salin (100 U/mL) içeren polietilen kanül (PE 50, dış çapı 0.97 [0.038] mm, iç çapı 0.58 [0.023] mm olan) aracılığı ile kanüle edildi (Resim 7). Kanülasyon sonrası bir transdüser (MLT844 Physiological Pressure Transducer, Interlab LTD, Istanbul, Turkey) aracılığı ile arteriyel kan basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama) ölçümleri yapıldı. Karotis arterden kan alınması suretiyle “kansızlaştırma yöntemi” ile sakrifiye edilen sıçanların toraksları açılarak histomorfolojik incelemeler için kalpleri çıkarıldı. Kalplerinin kuru ağırlığı tartıldı. Alınan kalp dokuları %10'luk formaldehitte 24–48 saat bekletilerek fikse edildi.



Resim 5. Trakeostomi işlemi



Resim 6. Trakeal kanülasyon yapılmış sıçan



Resim 7. Karotis arter kanülasyonu yapılmış olan sıçan

3.5. Histomorfolojik incelemeler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.5.1. Histokimyasal inceleme

%10'luk formaldehit içinde bekletilerek fikse edilen kalp dokuları daha sonra fiksatifin uzaklaştırılması için bir gece akarsu altında yıkandı. Dehidratasyon amacıyla sırasıyla %70, %80 ve %96'lık etil alkol serilerinde 20'şer dakika; ardından 4 farklı aseton serisinde 20'şer dakika tutuldu. Şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki farklı ksilene tabi tutuldu. Birer saatlik 2 kez yumuşak parafin ile immersiyonu sağlanarak dokular parafin bloklar içerisine gömüldü. Rotary mikrotom (RM 2255, Leica) aracılığı ile 5 µ kalınlığında kesitler alındı.

3.5.2. Hematoksilen eozin boyama prosedürü

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için bir gece 60°C'lik etüvde tutuldu. Ardından ilki etüvde diğer ikisi oda sıcaklığında 20'şer dakikalık üç farklı ksilole tabi tutuldu. Daha sonra dehidratasyon işlemi için 5 değişik azalan alkol serilerinden (absolü, %96, %80, %70) geçirilip, kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika hematoksilen (05- 06002L, Bio-Optica, Milano, İtalya) ile nukleusların boyanması sağlandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanacak kesitler, 2 dakika eozin (05- 10003L, Bio-Optica, Milano, İtalya) boyası ile boyandı ve böylece hücre sitoplazmasının boyanması sağlandı. Boyamadan sonra sırasıyla %70, %80, %96 ve 2 seri absolu alkolden geçirilecek kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilolde tutularak entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı

3.5.3. Masson trikrom boyama prosedürü

Deparafinizasyon için bir gece 60°C'lik etüvde bekletilen kesitler biri etüvde olmak üzere üç farklı ksilolde tutuldu. Daha sonra azalan alkol serilerinden geçirildi.

Distile suda çalkalandıktan sonra Masson Trikrom boyama seti (5022, GBL, İstanbul, Türkiye) içerisinde dokular üzerine 5 damla Weigert demirli hematoksin A solüsyonu ile beş damla Weigert demirli hematoksin B solüsyonu damlatılarak nükleusların boyanabilmesi için on dakika bekletildi. Yıkama işlemi yapılmadan preparatlar beş dakika kurutulduktan sonra Pikrik asit alkolik çözeltisi C solüsyondan on damla damlatılarak dört dakika bekletildi ve eritrositlerin boyanması sağlandı. Distile su ile hemen (üç-dört saniye) yıkandıktan sonra kesitlere uygulanan on damla Gelincik kıvrılı fuksin çözeltisi D solüsyonu dört dakika bekletilerek hücre sitoplazmalarının boyanması sağlandı. Sonra preparatlar distile su ile yıkandıktan sonra Fosfomolibdik asit çözeltisi E solüsyonundan on damla damlatılarak on dakika bekletildi. Yıkama yapılmadan preparatlar beş dakika kurutuldu. Masson anilin mavisi çözeltisi F solüsyonundan on damla Trisu ile yıkanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildi. Ksilol ile şeffaflaştırma yapıldıktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

3.5.4. Kalp dokusunun histomorfolojik değerlendirilmesi

Boyamaları yapılan kalp doku kesitleri iki kör histolog tarafından değerlendirildi. Işık mikroskobu ile her kalp kesiti için en az 5 farklı alan değerlendirildi ve yüksek çözünürlüklü fotoğraflar alındı (DP-71, Olympus, Japan). Hematoksin eozin boyamalarında kalp dokusundaki yapısal değişiklikler, miyofibril düzenlemesindeki bozukluklar, miyokardiyumda, konjesyon-hemoraji, intersitisiyel ödem, miyositlerde vakuolizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vazodilatasyon, dejenerer kardiyomiyosit (yoğun eozinofilik sitoplazma, piknotik nükleus) varlığı incelendi. Masson Trikrom boyama ile ise bağ doku artışı değerlendirildi.

Değerlendirmeler semikantitatif skor ile skorlandı;

- 0: “Hiç hasar yok”,
- 1: “Az derecede hasar”,
- 2: “Orta derecede hasar,
- 3: “Şiddetli hasar”.

Özetle, deney boyunca değerlendirilen parametreler;

- Vücut ağırlığı
- Kan basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama)
- EKG parametreleri (PR, RR, QT intervalleri, QRS süresi)
- Kalp ağırlığı
- Kalp dokusunun histomorfolojik incelemesi
- Sağkalım oranıdır.

3.6. İstatistiksel analiz

Kardiyovasküler parametrelerin grup içi karşılaştırmasında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri, gruplararası farkın değerlendirilmesinde ise varyans analizi (ANOVA) takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı (Graphad Instat V2.05a 1994). Biyokimyasal analizde gruplararası karşılaştırmalarda varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri uygulandı (Graphad Instat V2.05a 1994). Histolojik verilerin gruplararası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, ikili gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde ise Mann Whitney U post hoc testi kullanıldı (Graphad Instat V2.05a 1994). Tüm veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 28 tane Wistar Albino sıçan ile başlandı. Ancak deney protokolü sürecinde toplam 6 hayvan kaybedildi ve 22'si çalışmayı tamamlayabildi. Çalışmayı tamamlayabilen hayvanların gruplara dağılımı ve kayıp oranları şöyle idi; Grup 1 (Kontrol, n=7, %0.0), Grup 2 (Doks+SF, n=5, %28.57), Grup 3 (Doks+DDR, n=5, %28.57), Grup 4 (Doks+YDR, n=5, %28.57). Kaybedilen hayvanların tümü doksorubisin uygulanan gruplarda idi.

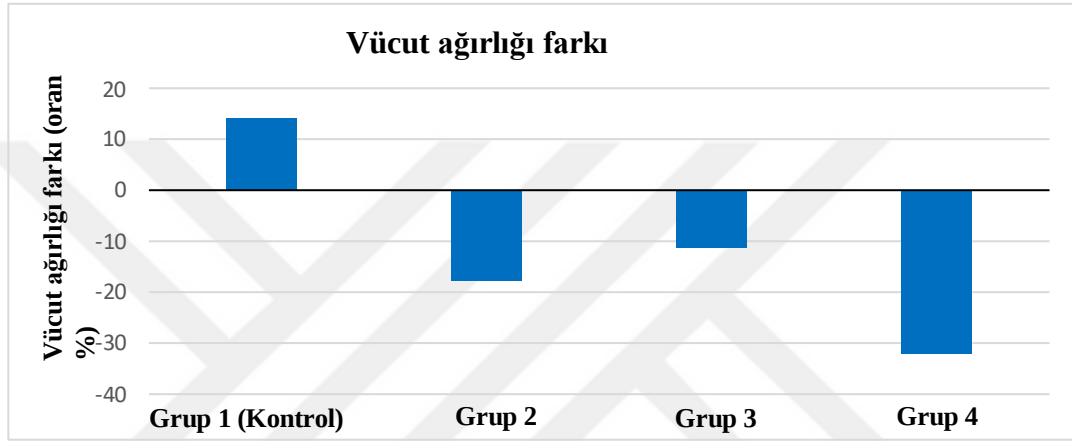
4.1. Vücut ağırlığı

Başlangıçta Grup 1'deki (Kontrol grubundaki) sıçanların vücut ağırlığı ortalaması 213.14 ± 19.59 gr iken, Grup 2'deki sıçanlarınki 237.40 ± 77.26 gr, Grup 3'deki sıçanlarınki 198.00 ± 40.94 gr ve Grup 4'teki sıçanlarınki 209.01 ± 21.07 gr olarak saptandı. Grupların ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo 3).

Tablo 3. Deney gruplarına göre vücut ağırlığı değişimi

GRUPLAR	Grup 1 (Kontrol, n= 7)	Grup 2 n= 5	Grup 3 n= 5	Grup 4 n= 5
Başlangıç vücut ağırlığı (gr)	213.14 ± 19.59	237.40 ± 77.26	198.00 ± 40.94	209.01 ± 21.07
Deney sonu vücut ağırlığı (gr)	262.85 ± 16.02	186.71 ± 61.80	175.01 ± 139.67	155.0 ± 16.60
Ağırlık farkı (gr)	$+ 32.28 \pm 12.43$	$- 43.60 \pm 30.41$	$- 35.41 \pm 65.03$	$- 75.41 \pm 15.82$
Başlangıç ağırlığına göre değişiklik oranı (%)	$+ \%14.1$	$- \%17.8$	$- \%11.3$	$- \%32.1$

Deney sonunda ölçülen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 3, $p>0.05$). Deney sonunda ölçülen vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde; Grup 1’deki hayvanlarda ortalama 32.3 ± 12.4 gr vücut ağırlık artışı olduğu, Grup 2’deki hayvanların ise ortalama 43.6 ± 30.4 gr, Grup 3’deki hayvanların ortalama 35.4 ± 65.0 gr ve Grup 4’teki hayvanların ise 75.4 ± 15.8 gr ağırlık kaybına uğradığı saptandı. Bunlar sırasıyla önceki vücut ağırlıklarının $+\%14.12$ ’si, $-\%17.87$ ’si, $-\%11.3$ ’ü ve $-\%32.11$ ’i idi (Tablo 3, Grafik 1).



Grafik 1. Gruplara göre vücut ağırlığı yüzde değişim oranı

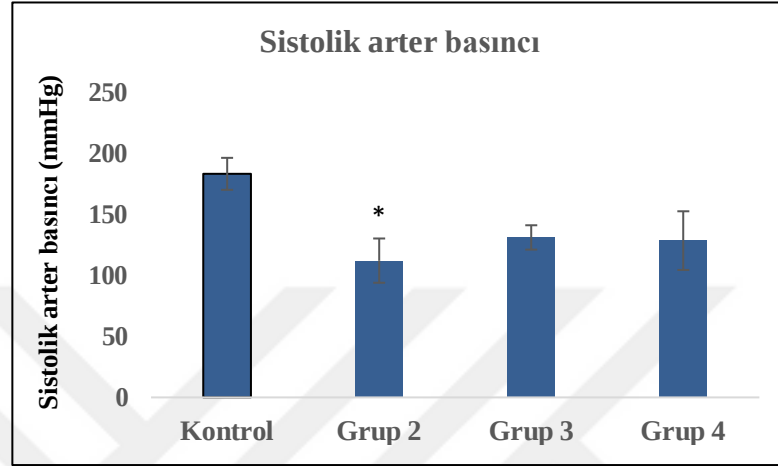
4.2. Kan basıncı:

Karotid arter kanülasyonu aracılığı ile ölçülen arteriyel sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama (OAB) kan basıncı ölçümleri değerlendirildi.

4.2.1. Sistolik arter basıncı

Doksorubisin ve/veya farklı dozlardaki buğday ruşeym yağı uygulamalarının sistolik arter basıncı (SAB) üzerine etkilerini karşılaştırmak üzere gruplar arası değerlendirme yapıldı. SAB değerleri Grup 1’de (kontrol) ortalama 183.4 ± 13.11 mmHg, doksorubisin kardiyotoksitesi oluşturulan ve ardından SF uygulanan Grup 2’de ortalama 112.2 ± 18.15 mmHg, doksorubisin ardından düşük doz buğday ruşeym yağı uygulanan Grup 3’te 131.2 ± 9.99 mmHg, doksorubisin uygulamanın ardından yüksek doz buğday ruşeym yağı uygulanan Grup 4’te ise 128.6 ± 24.07 mmHg olarak

saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada doksorubisin ve SF uygulanan Grup 2'deki SAB değerlerinin, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$, %95 GA 4.785–137.7), diğer gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4, Grafik 2).



Grafik 2. Ortalama sistolik arter basıncı değerleri

(SAB: Sistolik arter basıncı, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym)

* $p<0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

Tablo 4. Sistolik arter basıncı ortalamasının gruplara göre değişimi

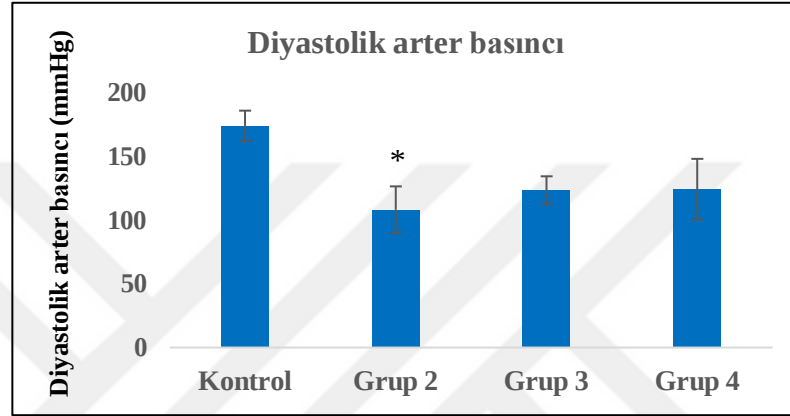
GRUPLAR	SAB (ortalama, mmHg)
Grup 1 (Kontrol)	183.4±13.11
Grup 2 (Doks+SF)	112.2±18.15 *
Grup 3 (Doks+DDR)	131.2±9.99
Grup 4 (Doks+YDR)	128.6±24.07

(SAB: Sistolik arter basıncı, Doks: Doksorubisin, SF: Serum fizyolojik, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym)

* $p<0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

4.2.2. Diyastolik arter basıncı

Diyastolik arter basınçları, Grup 1 kontrol grubunda ortalama 174.2 ± 11.90 mmHg, Grup 2’de 108.2 ± 18.39 mmHg, Grup 3’te 123.6 ± 10.93 mmHg ve Grup 4’te 124.3 ± 23.93 mmHg olarak saptandı. Gruplar arası fark değerlendirildiğinde, Grup 2 DAB değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$, %95 GA $0.2621-131.9$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo 5, Grafik 3).



Grafik 3. Ortalama diyastolik arter basıncı değerleri

(DAB: Diyastolik arter basıncı, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym)

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

Tablo 5. Diyastolik arter basıncı ortalamasının gruplara göre değişimi

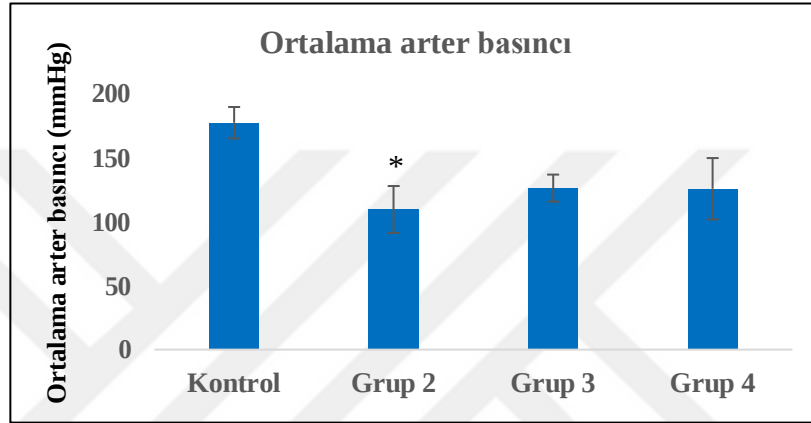
GRUPLAR	DAB (ortalama, mmHg)
Grup 1 (Kontrol)	174.2±11.9
Grup 2 (Doks+SF)	108.2±18.39 *
Grup 3 (Doks+DDR)	123.6±10.93
Grup 4 (Doks+YDR)	124.3±23.93

(DAB: Diastolik arter basıncı, Doks: Dokсорubisin, SF: Serum fizyolojik, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym)

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

4.2.3. Ortalama Arter Basıncı

Grup 1 yani kontrol grubunda OAB ortalama 177.3 ± 12.27 mmHg, Grup 2’de ortalama 109.5 ± 18.32 mmHg, Grup 3’te ortalama 126.2 ± 10.57 mmHg ve Grup 4’te ortalama 125.7 ± 2.97 mmHg olarak saptandı. Grup 2’deki hayvanların OAB değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi ($p < 0.05$, %95 GA 1.846–33.7). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo 6, Grafik 4).



Grafik 4. Ortalama arter basıncı değerleri

(OAB: Diyastolik arter basıncı, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym)

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

Tablo 6. Ortalama arter basıncı ortalamasının gruplara göre değişimi

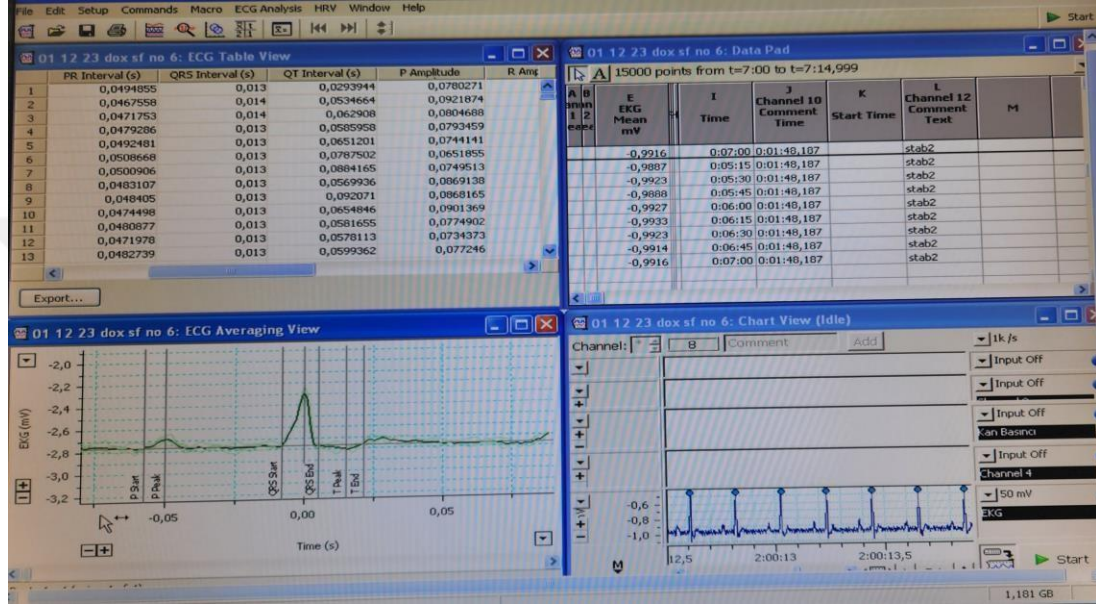
GRUPLAR	Ortalama Arter Basıncı (ortalama, mmHg)
Grup 1 (Kontrol)	177.3 ± 12.27
Grup 2 (Doks+SF)	109.5 ± 18.32 *
Grup 3 (Doks+DDR)	126.2 ± 10.57
Grup 4 (Doks+YDR)	125.7 ± 2.97

(OAB: Ortalama arter basıncı, Doks: Doksorubisin, SF: Serum fizyolojik, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym)

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

4.3. EKG bulguları

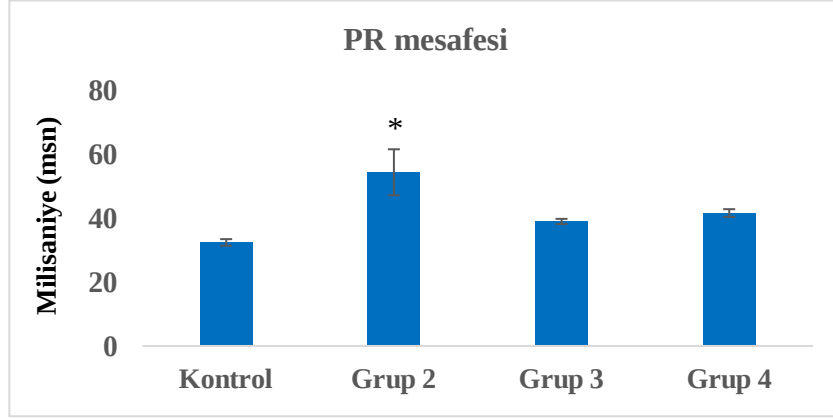
Anestezi altındaki sıçanların elektrokardiografik (EKG) parametreleri. (PR aralığı, QRS süresi, QT intervalı) elde edildi (Resim 8). Daha sonra QT intervalı verilerinden Bazett formülü kullanılarak düzeltilmiş QT (QTc) hesaplandı. Ayrıca, kalp atım hızı (atım/dk) ölçüldü.



Resim 8. Veri kayıt örneği

4.3.1. PR mesafesi

Kontrol grubundaki sıçanların PR mesafesi ortalaması 38.51 ± 2.96 msn olarak ölçülür iken, Grup 2’de 27.02 ± 1.72 msn, Grup 3’te 30.50 ± 2.09 msn ve Grup 4’te 30.88 ± 2.03 msn olarak bulundu. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, doksorubisin ardından SF uygulanan Grup 2’de PR mesafesinin Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde kısaldığı tespit edildi ($p < 0.05$, %95 GA 1.962–2.103). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo 7, Grafik 5).

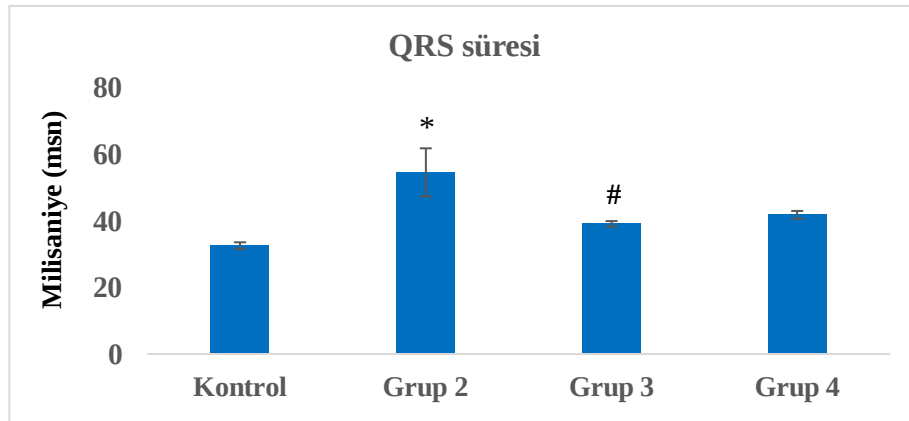


Grafik 5. PR mesafesi dağılımı

* $p<0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

4.3.2. QRS süresi

QRS süresi, Kontrol grubunda ortalama 32.47 ± 1.03 msn, Grup 2’de 54.48 ± 7.208 msn, Grup 3’te 39.04 ± 0.82 msn ve Grup 4’te 41.70 ± 1.20 msn olarak saptandı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; doksorubisin uygulamasının ardından SF tedavisi alan grupta (Grup 2) Kontrol grubuna kıyasla QRS süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı tespit edildi ($p<0.001$, %95 GA -35.10-8.918). Ayrıca, düşük doz buğday rüşeym yağı tedavisi alan grup (Grup 3) ile doksorubinin ardından SF alan grup (Grup 2) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$, %95 GA 1.300-29.58). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 7, Grafik 6).

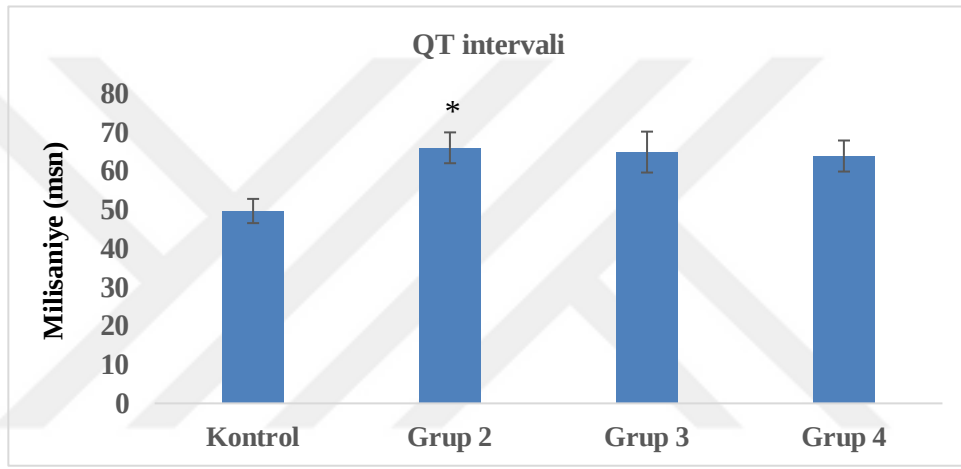


Grafik 6. QRS süresi dağılımı

* $p<0.05$; Kontrol grubuna kıyasla, # $p<0.05$; Grup 2’ye (Doks+SF grubuna) kıyasla

4.3.3. QT intervali

Gruplar arası fark olup olmadığı değerlendirildiğinde; Grup 2'deki ortalama QT intervali Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış olarak bulundu (sırasıyla Grup 2 ve Kontrol grubu için; 66.04 ± 3.99 ve 49.71 ± 3.13 msn, $p < 0.05$, %95 GA -31.98- -0.675). Doksorubisinin ardından buğday rüşeym yağı tedavisi alan Grup 3 ve Grup 4'te de QT intervalinde uzama saptanmasına rağmen diğer gruplar ile aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı (sırasıyla 64.94 ± 5.29 ve 63.92 ± 4.01 msn, $p > 0.05$, Tablo 7, Grafik 7).

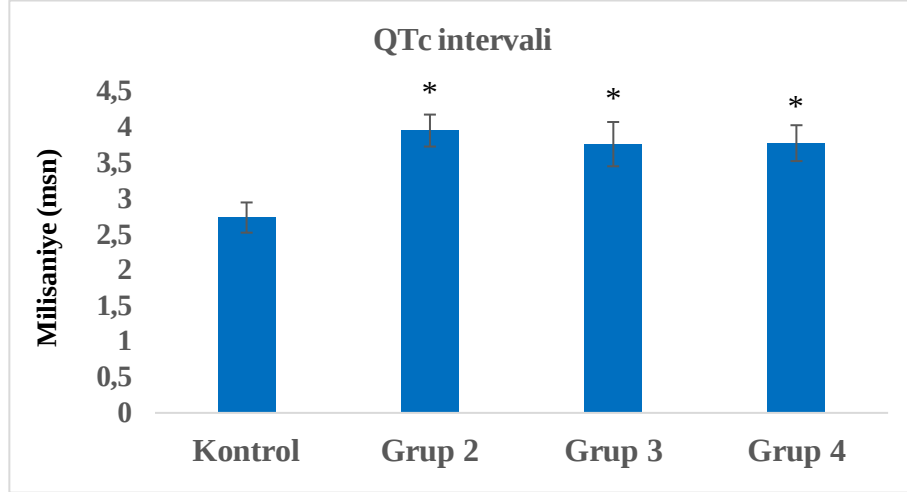


Grafik 7. QT intervali dağılımı

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

4.3.4. QTc intervali

QT değerleri Bazett formülü ile düzeltilindiğinde (QTc intervali); Kontrol grubunda 2.73 ± 0.21 , Grup 2'de 3.95 ± 0.22 , Grup 3'de 3.76 ± 0.31 ve Grup 4'te 3.77 ± 0.25 olarak hesaplandı. Kontrol grubuna kıyasla Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün tümünde istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, Tablo 7, Grafik 8).

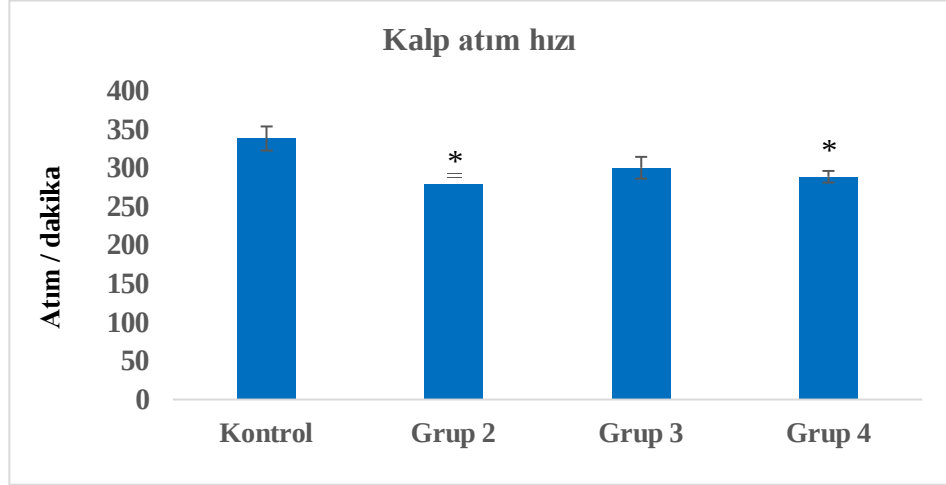


Grafik 8. Bazett formülü ile düzeltilmiş QTc intervali dağılımı

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

4.4. Kalp atım hızı

EKG kayıtlarından hesaplanan kalp atım hızı (KAH) değerlendirildiğinde, doksorubisinin ardından SF uygulanan Grup 2’de Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla Kontrol grubu ve Grup 2 için 338.3 ± 15.64 ve 279.6 ± 3.37 , $p < 0.05$, %95 GA 9.94-107.4). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; düşük doz buğday rüşeym tedavisi alan grupta (Grup 3) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, yüksek doz buğday rüşeym yağı tedavisi uygulanan Grup 4’te anlamlı fark saptandı (sırasıyla Kontrol grubu, Grup 3 ve Grup 4 için 338.3 ± 15.64 , 300.4 ± 14.13 ve 288.8 ± 7.49 , $p < 0.05$, %95 GA 0.737-98.23). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, Tablo 7, Grafik 9).



Grafik 9. Kalp atım hızı dağılımı

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

Tablo 7. Elektrokardiyografi parametrelerinin gruplara göre dağılımı

GRUPLAR	PR mesafesi (ortalama, msn)	QRS süresi (ortalama, msn)	QT intervali (ortalama, msn)	QTc intervali (ortalama, msn)	KAH (ortalama,atım/dk)
Grup 1 (Kontrol)	38.51±2.959	32.47±1.032	49.71±3.13	2.73±0.21	338.3±15.64
Grup 2 (Doks+SF)	27.02±1.723 *	54.48±7.208 *	66.04±3.99 *	3.95±0.22 *	279.6±3.37 *
Grup 3 (Doks+DDR)	30.50±2.095	39.04±7.208 #	64.94±5.29	3.76±0.31 *	300.4±14.13
Grup 4 (Doks+YDR)	30.88±2.030	41.70±1.203	63.92±4.01	3.77±0.25 *	288.8±7.49 *

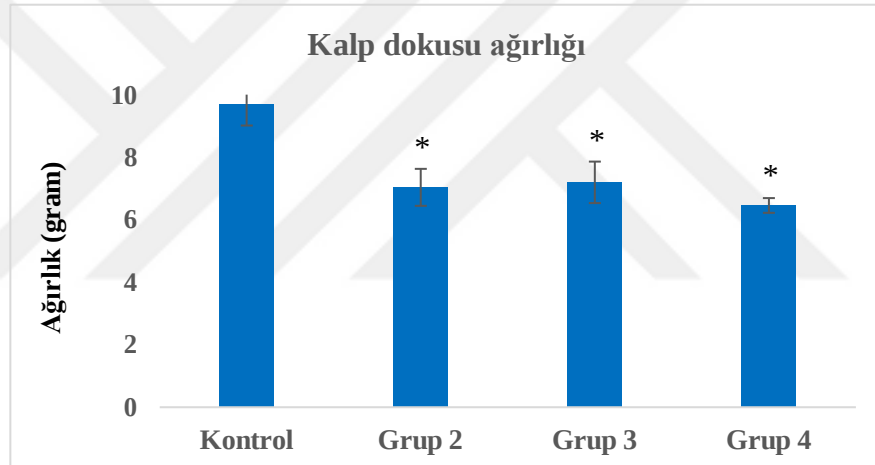
(SF: Serum fizyolojik, DDR: Düşük doz ruşeym, YDR: Yüksek doz ruşeym, KAH: Kalp atım hızı)

* , $p < 0.05$, Kontrol grubu ile kıyaslandığında

, $p < 0.05$, Grup 1 ile kıyaslandığında

4.5. Kalp dokusu ağırlıkları

Deney protokolü sona erdikten sonra hayvanların toraksları açılarak kalp dokuları etraf dokudan serbestleştirilerek çıkartıldı. Çıkarılan kalp dokularının ağırlıkları hassas tartıda ölçüldü. Ölçülen ağırlıkların ortalamaları Kontrol grubunda 9.71 ± 0.69 gr, Grup 2'de 7.04 ± 0.59 gr, Grup 3'te 7.20 ± 0.66 gr ve Grup 4'te 6.46 ± 0.24 gr idi. Gruplar arasında fark olup olmadığı değerlendirildiğinde Kontrol grubuna kıyasla Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki kalp ağırlığı ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p < 0.05$ %95 GA 0.29-5.06, $p < 0.05$ %95 GA 0.13-4.89 ve $p < 0.01$ %95 GA 0.87-5.64). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$, Grafik 10).



Grafik 10. Kalp dokusu kuru ağırlıklarının gruplara göre değişimi

* $p < 0.05$; Kontrol grubuna kıyasla

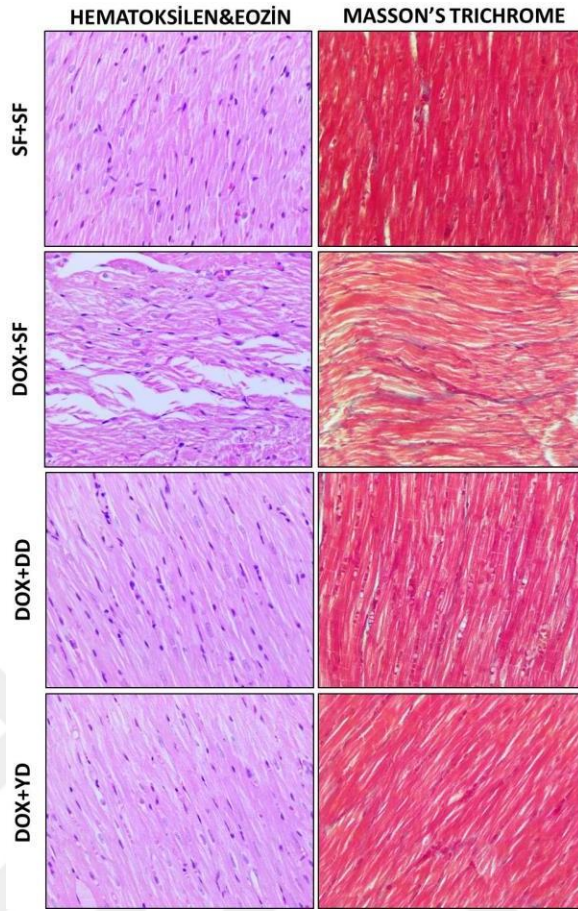
4.6. Histomorfolojik değerlendirme

Deney protokolü tamamlandıktan sonra çıkarılan kalp dokuları kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (H&E) ve Masson's Trichrome (MT) ile boyandı.

Histomorfolojik değerlendirme sonucunda; Kontrol grubuna (Grup 1) ait kalp dokularında normal kardiyomiyosit morfolojisinde gözlemlendi. Kardiyomiyosit sitoplazmasındaki miyofibrillerin düzenli yerleşim gösterdiği görüldü (Resim 9).

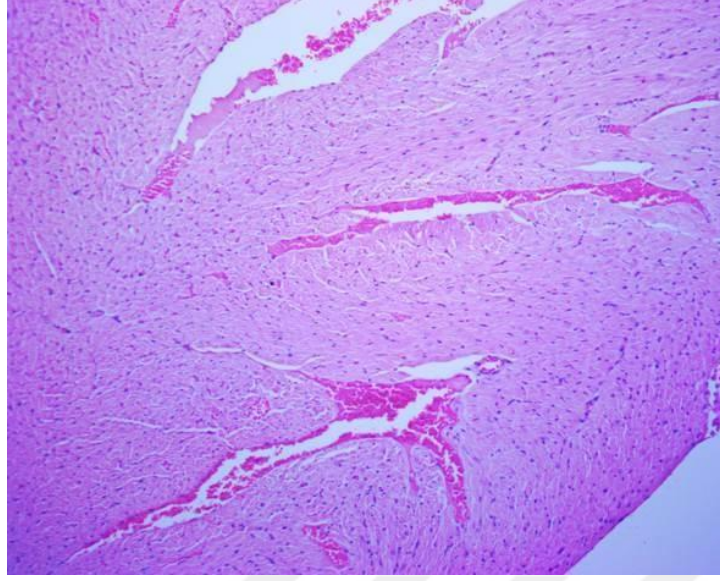
Doksorubisinin ardından SF uygulanan Grup 2'ye ait kalp dokuları incelendiğinde ise daha soluk boyanan, bozulmuş miyofibriller dizilim gösteren kardiyomiyositler izlendi. Ayrıca yer yer hücre sitoplazmalarında vakuolizasyon varlığı görüldü. Miyokardiyum içindeki kan damarlarının duvarlarının kalınlaştığı ve kollajen miktarının özellikle damar çevrelerinde belirgin şekilde arttığı gözlemlendi. Kardiyomiyositler arasında hyalen birikimi, hiperemi ve konjesyon alanları izlendi (Resim 10-15).

Doksorubisinin ardından buğday rüşeym yağı uygulanan Grup 3 ve Grup 4'e ait kalp dokularında, Kontrol grubunun kalp dokularına benzer morfolojik özellikler gözlemlendi. Grup 3 ve Grup 4 arasında belirgin bir farklılık görülmedi. Kardiyomiyositler belirgin sınırları olan, nukleusları merkezi yerleşimli şekilde normal morfolojiye uyumlu idi. Damar dokusu çevresindeki ve doku içerisindeki fibröz alanda da Grup 1'e göre anlamlı bir azalma gözlemlendi (Resim 16-18).

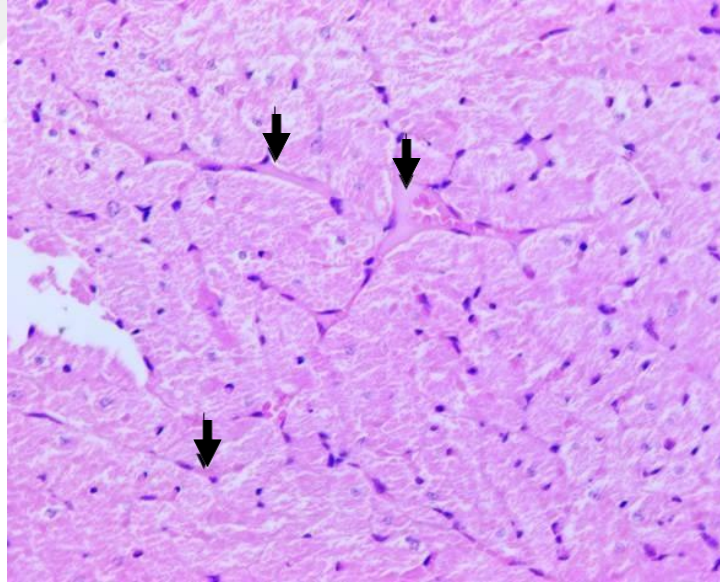


Resim 9. Kardiyomiyosit morfolojilerinin gruplara göre değişimi (X40)

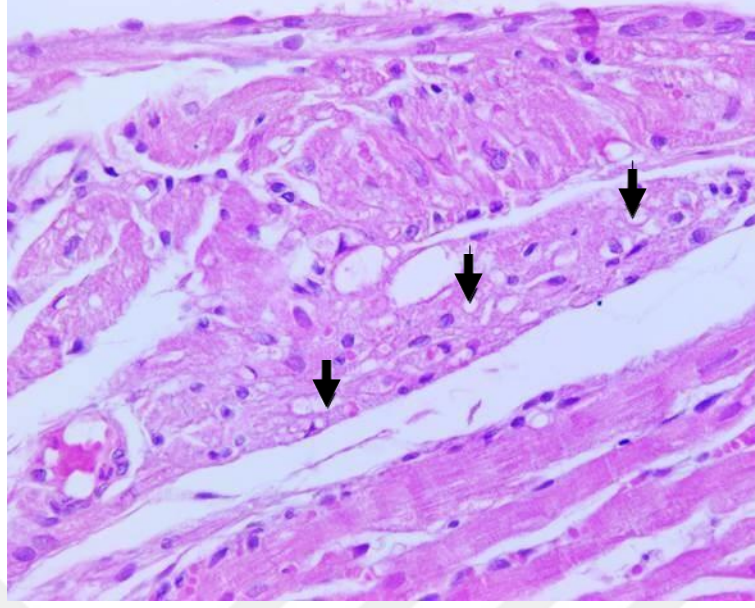
Kesitlerde on farklı kalp alanı incelendi ve miyokardiyum ve kardiyomiyositlerdeki yapısal değişiklikler (dalgalı fibriller, sitoplazmik vakuolizasyon, miyofibril kaybı, interstisyel fibrozis) değerlendirildi (Resim10-15). Elde edilen veriler semikantitatif olarak miyokardiyal hasar yönünden skorlandı.



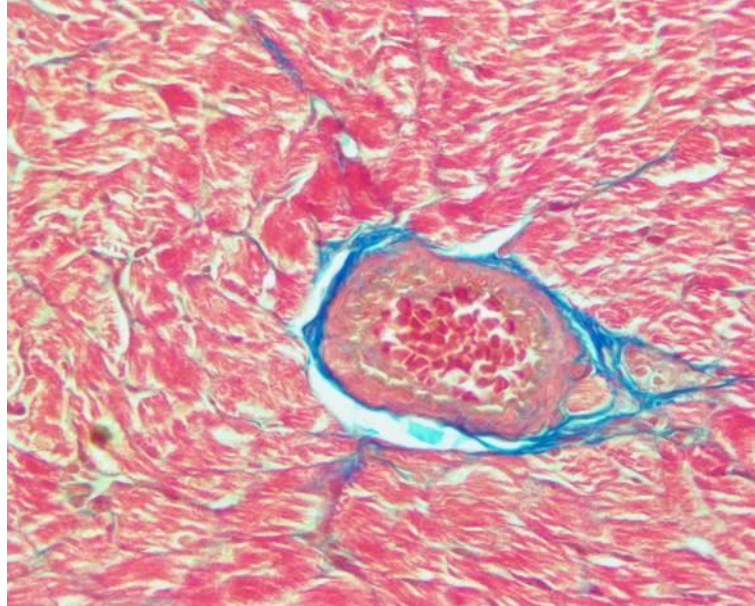
Resim 10. Grup 2 (Doks+SF) Hemotoksilen ve Eozin boyamada görülen hiperemik alanlar (X10)



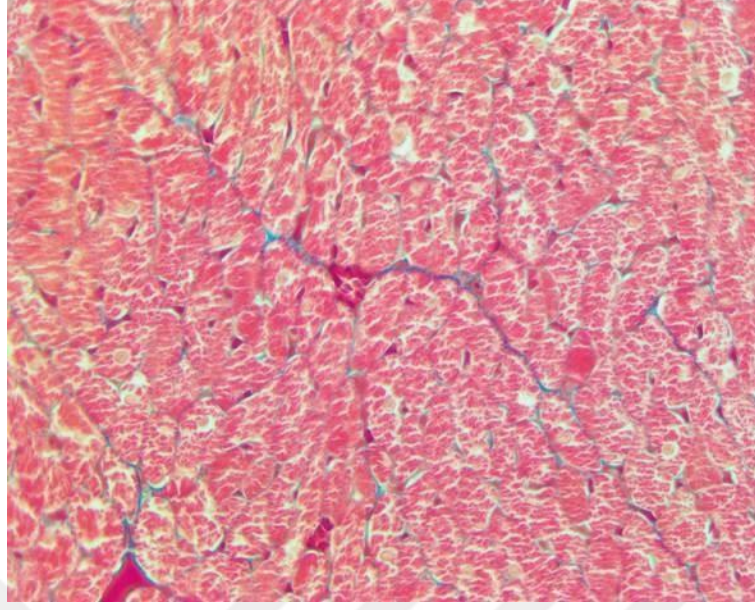
Resim 11. Grup 2 (Doks+SF) Hemotoksilen ve Eozin boyamada görülen hyalen birikimi (Siyah ok) (X40)



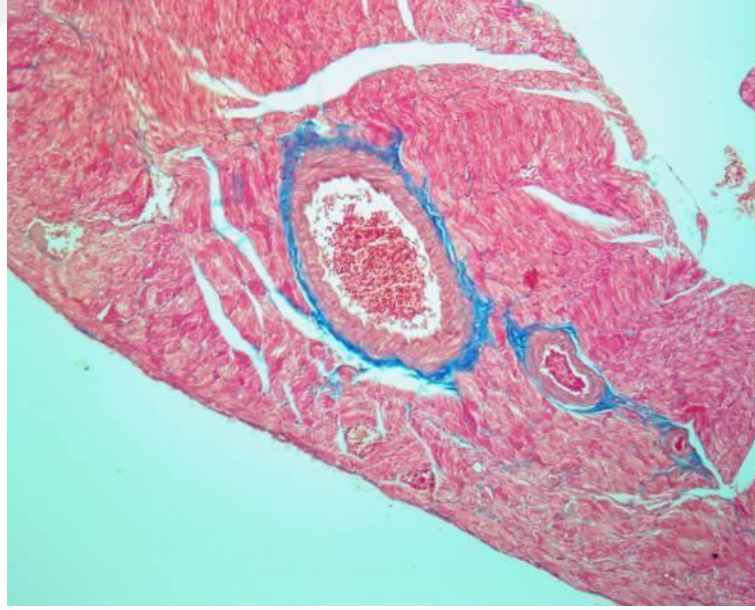
Resim 12. Grup 2 (Doks+SF) Hemotoksilen ve Eozin boyamada görülen dizilimi bozulmuş miyofibriler dizilim ve sitoplazmik vakuoller (Siyah ok)(X40)



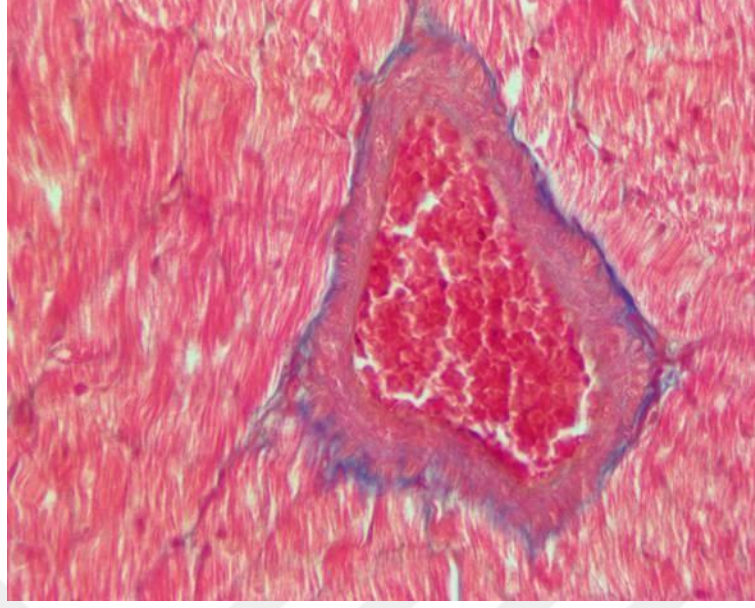
Resim 13. Grup 2 (Doks+SF) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde ve doku içerisinde belirgin kollajen birikimi (X40)



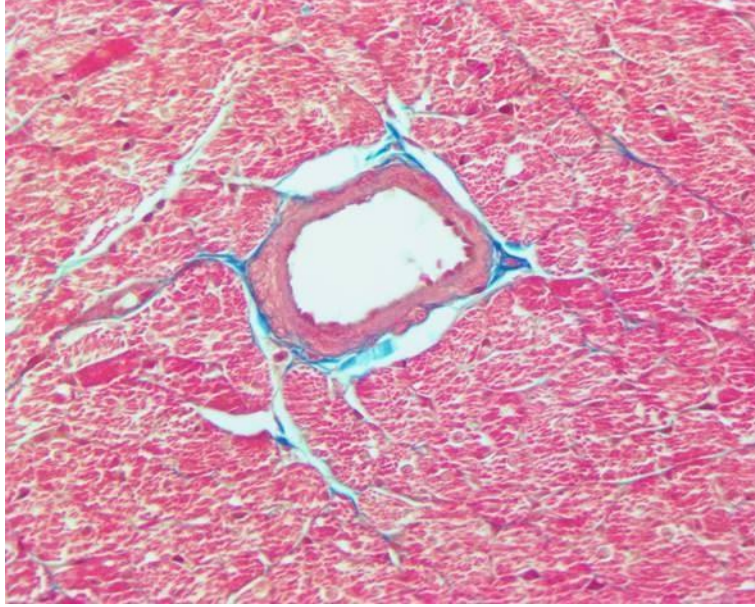
Resim 14. Grup 2 (Doks+SF) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde ve doku içerisinde belirgin kollajen birikimi (X20)



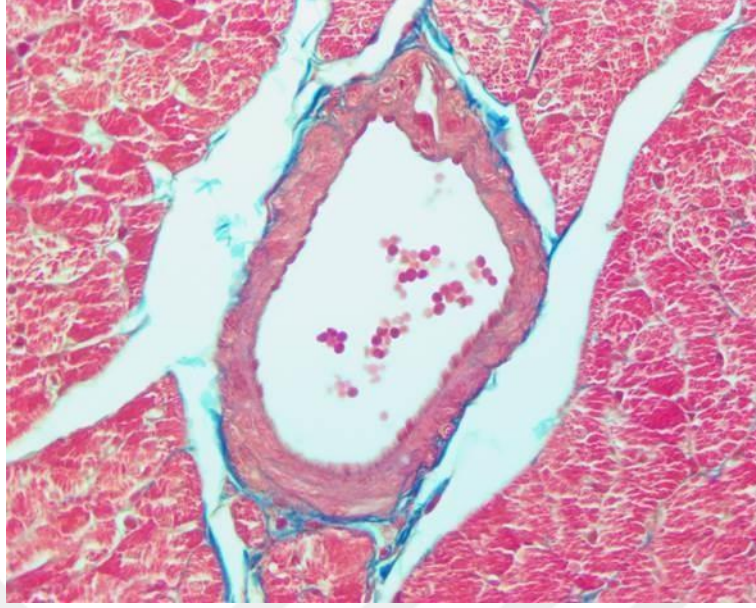
Resim 15. Grup 2 (Doks+SF) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde ve doku içerisinde belirgin kollajen birikimi (X10)



Resim 16. Grup 3’de (Doks+Düşük doz buğday ruşeym yağı) Masson’s Trichrom boyamada görülen damar çevresinde azalmış kollajen birikimi (X40)

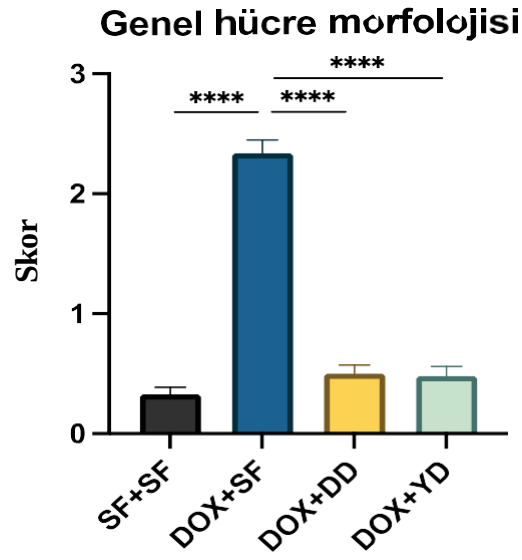


Resim 17. Grup 4’te (Doks+Yüksek doz buğday ruşeym yağı) Masson’s Trichrom boyamada görülen damar çevresinde azalmış kollajen birikimi (X20)



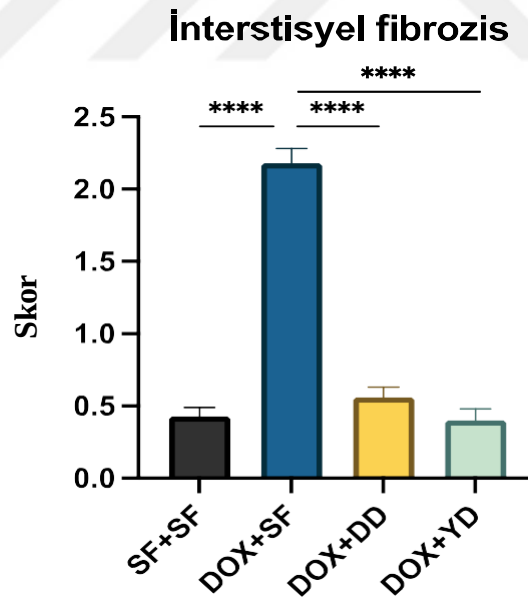
Resim 18. Grup 3'te (Doks+Düşük doz buğday rüşeym yağı) Masson's Trichrom boyamada görülen damar çevresinde azalmış kollajen birikimi (X40)

Elde edilen veriler semikantitatif skor (0: Hasar yok, 1: Hafif hasarlı, 2: Orta derecede hasarlı ve 3: Ciddi hasarlı) ile değerlendirildiğinde; Genel morfoloji skorları ortalamaları Kontrol (Grup 1) grubunda 0.32 ± 0.05 , Grup 2'de 2.34 ± 0.10 , Grup 3'te 0.50 ± 0.07 ve Grup 4'te 0.48 ± 0.08 olarak saptandı. İnterstisiyel fibrozis skoru ortalamaları ise; Kontrol (Grup 1) grubunda 0.42 ± 0.05 , Grup 2'de 2.18 ± 0.10 , Grup 3'te 0.56 ± 0.07 ve Grup 4'te 0.40 ± 0.08 idi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; hem genel morfoloji skorları hem de interstisiyel fibrozis skorlarının Kontrol grubuna kıyasla Doks+SF grubunda (Grup 2) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.0001$, Resim 10-15) Buğday rüşeym yağı uygulanan grupların (Grup 3 ve Grup 4) her iki skorlarının ise Doks+SF grubuna (Grup 2) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi ($p < 0.0001$, Grafik 11 ve 12).



Grafik 11. Gruplar arası “Genel morfoloji skorları” farkı

**** $p < 0.0001$

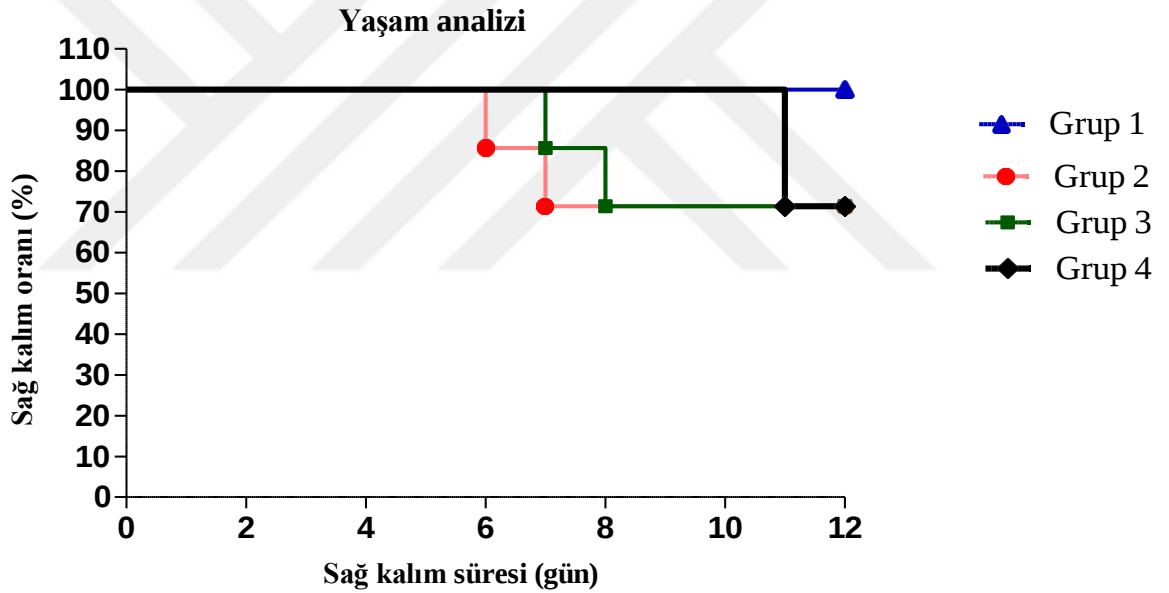


Grafik 12. Gruplar arası “İnterstisyel fibrozis skorları” farkı

**** $p < 0.0001$

4.7. Yaşam analizi

Kaplan Meier ile yapılan 12 günlük yaşam analizinde sağ kalım oranı Kontrol grubu (Grup 1) için %100 (7/7), Grup 2 için %71.43 (5/7), Grup 3 için %71.43 (5/7) ve Grup 4 için %71.43 (5/7) olarak tespit edildi. Gruplar arası sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$, Grafik 13). Kontrol grubunda tüm hayvanlar yaşarken, Grup 2’de 6. ve 7. günlerde birer hayvan, Grup 3’te 7. ve 8. günlerde birer hayvan, Grup 4’te ise 11. günde iki hayvan öldü. Sıçanların ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde Kontrol grubu (Grup 1)’nda 12 gün, Grup 2’de 10.63 ± 0.91 gün, Grup 3’te 10.88 ± 0.74 gün ve Grup 4’te 11.75 ± 0.16 gün idi. Gruplar arası ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Grafik 13).



Grafik 13. Kaplan-Meier yaşam analizi

(Grup 1: SF+SF, Grup 2: Doksorubisin+SF, Grup 3: Doksorubisin+Düşük doz buğday ruşeym yağı, Grup 4: Doksorubisin+Yüksek doz buğday ruşeym yağı)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Wistar Albino tipi erkek sıçanlarda doksorubisin ile oluşturulan kardiyotoksisite modelinde buğday ruşeym yağının etkisi araştırıldı. Düşük doz ve yüksek doz olarak uygulanan buğday ruşeym yağının değerlendirilen kardiyovasküler (kan basıncı, EKG parametreleri) ve histomorfolojik parametrelerde yaptığı değişiklikler değerlendirildi.

Doksorubisin (Doks), antrasiklin grubu antikanser özellikte bir antibiyotik olup en yaygın sitotoksik ilaçlardan biridir. Sık görülen yan etkileri saç kaybı, kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma, ciltte kızarıklık ve ağız içinde inflamasyon olsa da kullanımını sınırlandıran, ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkan “kardiyomiyopati”, tedavinin başarısız olmasına yol açabilmekte ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir (158-160). Doksorubisine bağlı gelişen kardiyomiyopati, özellikle sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile seyreden, kalp yetmezliği ile sonuçlanabilen dilate kardiyomiyopati ile kendini gösterir (161). Doza bağlı geliştiği bilinen kardiyotoksisite, Doks tedavisinin başlangıcında ve hatta tedavinin tamamlanmasından yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir (162). Doks’a bağlı kardiyomiyopati sağaltımı için semptomatik destek tedavi uygulanmakta ancak etkin, özgül bir tedavi bulunmamaktadır. Oluşan dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği tedavisi için digoksin, beta blokerler (metoprolol, labetalol, praktolol), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri (enalapril, kaptopril) denenmiş, ancak yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır (163-164). Ayrıca destek tedavi ile birlikte demir şelatörü olan “deksrazoksan”ın kullanılabileceği belirtilse de, Doks’a bağlı gelişen kalp hasarını tersine çevirebilecek veya önleyebilecek yeni ilaçların araştırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (165). Bu bağlamda biz bu çalışmada; Doks’a bağlı gelişen akut kardiyomiyopatide buğday ruşeym yağının etkisini araştırdık.

Hayvanlarda Doks’a bağlı gelişen akut kardiyomiyopati modellerinde uygulanan dozlar ve süreleri değişkenlik göstermektedir. Wistar albino sıçan kullanılan çalışmalarda modelin oluşturulması için tek veya tekrarlayan, farklı dozlarda (2,5 mg/kg gün aşırı 6 doz i.p., 15 mg/kg tek doz i.p., 15 mg/kg gün aşırı 7 gün i.p., 18 mg/kg 3 gün i.p., 3.4 mg/kg gün aşırı 6 doz i.p., 25 mg/kg tek doz i.p.)

Doks kullanıldığı görülmektedir (155,166). Ancak, denenen Doks uygulamalarının bazılarında hayvanlarda ölüm oranının yüksek olduğu belirtilmektedir. Podyacheva E. ve arkadaşlarının çalışmasında i.p. tek doz 25 mg/kg Doks uygulaması sonucu hayvanların tümünün kaybedildiği, 3,4 mg/kg gün aşırı 6 doz i.p. uygulanan hayvanlarda bu oranın %30'a indiği, bizim tercih ettiğimiz i.p. 2,5 mg/kg, gün aşırı 6 doz uygulanan hayvanlarda ise ölüm görülmediği belirtilmektedir (155). Biz de literatür incelemelerimiz sonucunda çalışmamızda; daha güvenli kabul edilen, PR, QT, QTc aralıkları ve ST segmentinde uzama, QRS kompleksinin amplitüdünde azalma ve süresinde artış, bradikardi ve sistolik kan basıncında azalma gibi önemli EKG değişiklikleri görülen, ayrıca histomorfolojik incelemede şiddetli fibrozis şeklinde miyokardiyal hasar görüldüğü bildirilen Doks dozunu (2 hafta, gün aşırı 2,5 mg/kg, toplam 15 mg/kg) kullandık (152,155). Bu dozda uyguladığımız Doks'in, kardiyovasküler parametrelerde (kan basıncı, kalp atım hızı, EKG parametreleri) istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere, ayrıca histomorfolojik incelemelerde kalp dokusunda ciddi hasara yol açtığı tespit edildi ve kardiyomiyopati modeli başarı ile gerçekleştirildi. Farklı araştırmalarda aynı dozda Doks uygulanan sıçanlarda ölüm görüldüğü de rapor edilmektedir. Bizim çalışmamızda da, Doks uygulanan grupların tümünde en erken 6. en geç 11. günde olacak şekilde ikişer hayvan kaybedildi. Ayrıca farklı dozlarda Doks kullanılan çalışmalarda; sıçanların vücut ağırlığında ortalama 56.3–68.0 gr arasında kayıp olduğu bildirilmektedir (155,167). Benzer şekilde bizim araştırmamızda da Doks uygulanan hayvanların ağırlıklarının ortalama %11.3–%32.11'ini (37.4–75.4 gr) kaybettiği saptandı.

Oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis; Doks kaynaklı kardiyomiyopatide birincil rol oynar. Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisite mekanizmaları, antitümör etkinliklerine aracılık edenlerden farklıdır [örneğin, kardiyomiyositlerdeki nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonunun proapoptotik etkilerine karşı; seramid ile mücadele eden kanser hücrelerinde stres geni aktive edici transkripsiyon faktörü 3 (JNK-ATF3) aktivasyonunun belirli kalp hücre hatlarında antiapoptotik etkileri gibi]. Ancak şu anda kardiyomiyositlerin Doks hasarına karşı seçici olarak korunması açısından bu tür farklılıklardan yararlanacak özel bir tedavi yöntemi yoktur. Bu nedenle, kardiyomiyopatiye karşı koruyucu tedavi stratejilerinin büyük çoğunluğu,

kardiyomiyositlerin antrasiklin türevi serbest oksijen radikalleri (ROS)'a karşı antioksidan savunmasını geliştiren ilaçların veya doğal bileşiklerin uygulanmasına odaklanmıştır. Bu yaklaşım, mitokondriyal manganez süperoksid dismutaz (MnSOD) veya sistein açısından zengin metalotiyoneinleri aşırı eksprese eden farelerde akut veya kronik Doks kardiyotoksisitenin azaldığının gözlemlenmesiyle kavramsal olarak güçlenmiştir (168). En sık kullanılan antioksidanlar probukol, piperidin nitroksitler, melatonin, A, E ve C vitaminleri ile tiyol içeren indirgeyici ajanlardır [glutasyon (GSH), N-asetilsistein, S-alilsistein, amifostin](163,168-170). Ancak, E vitamini veya N-asetilsistein gibi antioksidanların kardiyoprotektif etkinliği köpek veya domuz gibi büyük boyutlu hayvanlarda oldukça sınırlıdır. Benzer şekilde klinik çalışmalarda da; yüksek dozlarda E vitamini veya N-asetilsistein verilen hastalarda kardiyomiyopatinin tedavisi açısından yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır. Laboratuvar hayvanlarında Doks'a bağlı kardiyomiyopati tedavisinde rutosid (yapısında flavonolik quersetin ve disakkarit rutinoz) tipi flavonoidlerin kullanımı ümit vaat etmektedir. Bazı çalışmalarda bu flavonoidlerin doğrudan pozitif inotropik etki gösterdiği rapor edilmektedir (171). Ancak daha yaygın olarak, Doks ve demirin şelatlanması sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin temizlenmesi (süpürülmesi) ile etki gösterebileceği hipotezi de kabul görmektedir (171).

Buğday ruşeym yağı hücre membranı ve diğer lipid ortamlardaki serbest radikalleri azaltarak antioksidan özellik gösteren bir madde olup bu etkisini içeriğindeki tokoferol, karoten, fenolik bileşikler ve yağ asitlerinden de linolenik asit aracılığı ile göstermektedir (172). Buğday ruşeym yağının hayvanlarda çeşitli hastalık modellerinde oksidatif stresi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada; buğday ruşeym yağının 21 gün oral gavaj ile uygulanması, siklosporin ile indüklenmiş hepatotoksisitede bozulmuş olan glutasyon (GSH), süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) parametrelerini iyileştirdiği bildirilmektedir (173). Yine başka bir çalışmada, buğday ruşeym yağının sıçanlara 3 gün ardışık olarak 1 mL/kg and 3 mL/kg dozunda oral gavaj ile verilmesi, radyasyonla indüklenen biyokimyasal bozulmaları doza bağlı bir şekilde önlediği bildirilmektedir (174). Subkronik kumafos maruziyeti olan Balb/c erkek farelerde yapılan bir çalışmada ise malonildialdehit (MDA), CAT, SOD ve GSH-peroksidaz aktiviteleri ölçülmüş, 45 gün

gavaj yoluyla uygulanan buğday ruşeym yağının oksidatif stres parametrelerinde düzelme yaptığı bildirilmektedir (175). Alfa linolenik asidin, CD40 ligandı (aktifleştirilmiş T hücrelerinde eksprese edilen ve TNF süper ailesine üye protein, CD40L) ekspresyonu aracılı olan oksidatif stres inhibisyonun aterosklerotik hastalıklara karşı koruyuculuğunu araştırmak için yapılan 32 kişilik bir klinik çalışmada da; alfa linolenik asidi yüksek oranda içeren ruşeym yağının kullanımı oksidatif stres ve trombosit CD40L ekspresyonunda azalmayla ilişkilendirilmiştir (176). Biz de çalışmamızda; Doks kullanımına bağlı kardiyotoksiste gelişiminde kabul gören oksidan mekanizmalar ile hasar oluşumu hipotezine istinaden, buğday ruşeym yağının güçlü antioksidan özelliğinden yararlanılarak tedavi edici etkisini araştırdık. Ancak, oksidan ve antioksidan parametrelerin bütçe sıkıntısı yüzünden ölçülememiş olması, projemizin sonuçlarını kısıtlamış ve Doks'un hangi mekanizma/mechanizmalar aracılığı ile etki gösterdiği sorusunu yanıtlamamıza imkan vermemiştir. Bu parametrelerin ölçümlerine ve farklı mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yeni projeler planlanmalıdır.

Doksorubisin kullanımına bağlı gelişen kardiyak disfonksiyonun mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik pekçok araştırma bulunmaktadır. Ancak akut Doks maruziyetinin özellikle potasyum (K^+) akımları üzerindeki etkileri ve aksiyon potansiyeli değişiklikleri açısından sonuçları tartışmalıdır. Bu tartışmalı sonuçlarda; araştırmalardaki farklı insan/hayvan türüne, doza, hücre içerisinde biriken Doks konsantrasyonuna ve maruziyetin akut veya kronik oluşuna göre önemli değişiklikler oluşabildiği gerekçe gösterilmektedir. Wang ve arkadaşları özellikle I_{Kr} inhibisyonunu sorumlu tutarken, Ducroq ve arkadaşları Doks'un I_{Kr} 'nin aksine I_{Ks} 'yi inhibe ettiğini savunmaktadır (177,178). Bosch ve ark. ile Lu ve ark.'nın yaptığı araştırmalarda da akut Doks maruziyetine bağlı insan ve tavşan ventrikül miyositlerinde aksiyon potansiyeli süresinde (APD) uzama bulunmuştur. Ancak bu araştırmalar sonucunda; buna hangi kanalın inhibisyonunun yol açığının açıklanamayacağı belirtilmektedir. Tüm bu sonuçlara ek olarak, kanıtlanmış sarkoplazmik retikulumdan sızıntı sonucunda hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artışı destek gören hipotezlerdendir (179,180). Biz araştırmamızda, hücre içi moleküler

mekanizmalara yönelik bir yöntem uygulamadık. Ancak henüz netlik kazanmamış bu mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yeni araştırmalar planlanmalıdır.

Literatürlerde bildirilen Doks'a bağlı kardiyomiyopati hayvan modellerinde sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin azaldığı rapor edilmektedir (23,167,183). Doksorubisine bağlı kardiyotoksisite gelişiminde kabul gören oksidan mekanizmaların dışında, altta yatan mekanizmalardan birinin de otonomik (sempatik sinir sistemi) disfonksiyon olduğu ve bunun kan basıncında düşüşe neden olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, Doks'un sempatik sinir sistemi üzerindeki etkilerinin; doz, tedavi süresi ve uygulanan organizmaya göre değişkenlik gibi faktörlere bağlı olarak karışık, çok faktörlü olduğu ve yeterince kanıtlanamadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (23,167,183). Mekanizmaya yönelik yöntem yer almamakla birlikte bizim çalışmamızda da; Doks uygulamasının ardından her üç parametrede (sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı) de anlamlı azalma tespit edildi.

Hücre içi mekanizmalardaki belirsizliğe benzer şekilde; görülen birincil elektrofizyolojik işlev bozukluklarının da, Doks'un akut veya kronik kullanımına göre değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Akut maruziyette; atipik ST segmenti ve T dalgası anormallikleri, azalmış QRS voltajları, sinüs taşikardisi, QT aralığı uzaması ve ventriküler/ atriyal aritmi görülebildiği belirtilmektedir (26,184). Kronik maruziyette ise; ilerleyici hipotansiyon, QRS voltajında karakteristik bir azalma ile birlikte taşikardi, kardiyak dilatasyon ve ventriküler yetmezlik ortaya çıktığı rapor edilmektedir (182). Birlikte görülen elektriksel ve mekanik disfonksiyonun, hücrel elektrofizyolojik ve uyarılma-kasılma döngüsündeki bozulmadan kaynaklandığı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürler ile uyumlu şekilde; akut Doks uygulaması sonrası PR mesafesi, QRS süresi, QT ve QTc intervallerinde anlamlı uzama tespit edildi. Ardından uygulanan düşük doz ruşeym yağının QRS süresini anlamlı şekilde geri döndürdüğü, diğer parametrelerde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde az da olsa düzelme yaptığı tespit edildi.

Doksorubisine bağlı kalp ağırlığındaki değişimlere ilişkin yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Sıçanlara intraperitoneal olarak dört doz şeklinde toplam 15 mg/kg Doks uygulanan bir araştırmada, kalp kuru ağırlığının kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında farklı olmadığı, bunun gelişen kardiyak konjesyon nedeniyle olabileceği belirtilmektedir (167). Ancak farklı dozlarda Doks uygulanan sıçanlarda kalp kuru ağırlığında azalma olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır (126,155). Bizim araştırmamızda benzer şekilde, Doks uygulanan gruplarda kalp dokusu kuru ağırlıkları, uygulanmayan kontrol grubuna kıyasla azalmış olarak bulundu.

Doksorubisine bağlı kardiyomiyopatinin gerek hasta endomiyokardiyal biyopsi, gerekse çeşitli hayvan çalışmalarındaki kalp dokusu örneklerinin histomorfolojik inceleme sonucunda karakterize edilen özellikleri arasında; miyofibril kaybı, sarkoplazmik retikulumda dilatasyon, sitoplazmik vakualizasyon, mitokondride şişme ve lizozom sayısında artış sayılmaktadır. Biz de araştırmamızda kalp dokusunda benzer şekilde; bozulmuş miyofibriler dizilim, vakuolizasyon, kollajen artışı, hyalen birikimi, hiperemi ve konjesyon tespit ettik. Literatürde kalp dokusundaki bu değişikliklerin özellikle insan ve hayvan türlerinde benzer şekilde ortaya çıktığına dikkat çekilmektedir (155,186,187). Morfolojik hasarın ciddiyetini belirleyen en önemli faktörün; Doks dozuna bağımlı olarak kalp dokusundaki ilaç akümüasyonu olduğu ve hasar ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (167).

Özetle; yapmış olduğumuz bu çalışmada toplamda 15 mg/kg doksorubisin uygulanması ile akut kardiyotoksisite başarılı şekilde oluşturuldu. Tedavi amacıyla verilen buğday ruşeym yağının hem düşük, hem yüksek dozunun bozulmuş olan kardiyak etkilerin pekçoğunu düzelttiği saptandı. Bu etkiler hem EKG parametrelerinde, hem de histomorfolojik düzelme olarak gösterildi. Ancak yüksek doz tedavi ile düşük doz tedavinin birbirlerine üstünlüğü saptanamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada Doks'a bağlı akut kardiyomiyopati modeli oluşturduğumuz sıçanlarda kardiyovasküler parametrelerde bozulma ile birlikte kalp dokusunda histomorfolojik olarak hasar geliştiği ve buğday ruşeym yağının tedavi edici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda buğday ruşeym yağının kardiyovasküler parametrelerde sağladığı iyileşme, antioksidan özelliği ile ilişkilendirilememiş ve mekanizması aydınlatılamamıştır. Bu nedenle Doks'a bağlı



gelişen kardiyomiyopati patogenezindeki olası mekanizmalar ve buğday ruşeym yağının bu patolojiler üzerine etkileri ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamız doksorubusin kardiyotosite modelinde antioksidan olarak buğday ruşeym yağı kullanılan alanında ilk çalışma olması açısından önemlidir, bu yönüyle literature katkı sağlayacaktır. Bundan sonraki çalışmalarda moleküler düzeyde antioksidan parametrelerin de çalışılması, immunhistokimyasal değerlendirmelerin daha geniş serilerde yapılması hem çalışma verilerimizi gözden geçirecek hem de konunun ayrıntılandırılmasını sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

- 1- DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008; 68(21): 8643-8653.
- 2- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(4): 253-265.
- 3- Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(8): 573-584.
- 4- Espinosa E, Zamora P, Feliu J, González Barón M. Classification of anticancer drugs-a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29(6): 515-523. doi: 10.1016/s0305-7372(03)00116-6.
- 5- Thummel KE, Lin YS. Sources of interindividual variability. *Methods Mol Biol* 2014; 1113: 363.
- 6- Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; (7): 99
- 7- Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2246.
- 8- Gao B, Klumpen HJ, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; (4): 1307.
- 9- Schellens JH, Beijnen JH. Novel clinical trial designs for innovative therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 212.
- 10- Sparreboom A, Verweij J. Advances in cancer therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 113.
- 11- von Mehren M, Widmer N. Correlations between imatinib pharmacokinetics, pharmacodynamics, adherence, and clinical response in advanced metastatic

gastrointestinal stromal tumor (GIST): an emerging role for drug blood level testing? *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 291.

12- Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1677.

13- Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs* 2001; 19: 171.

14- Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 119.

15- Mathijssen RH, Sparreboom A. Influence of lean body weight on anticancer drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 23; 24.

16- Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism* 2006; 55: 515.

17- Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E586.

18- Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4524.

19- Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, et al. Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 69.

20- Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1267.

21- Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66: 123.

22- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97(11): 2869-2879.

- 23- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(2): 185-229.
- 24- Lefrak EA, Pit'ha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973; 32: 302–314.
- 25- Bachur NR, Lenaz L, Page J. Cardiotoxicity of Adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev* 1976; 3: 111-120.
- 26- Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(6): 1213-1225.
- 27- Syahputra RA, Harahap U, Dalimunthe A, Nasution MP, Satri D. The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review *Molecules* 2022; 27: 1320. <https://doi.org/10.3390/molecules27041320>.
- 28- Husain R, Cillard J, Gillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids. *Photochemistry* 1987; 56: 2489-2491.
- 29- Thayer WS. Adriamycin simulated superoxide cardiomyopathy by reduced glutathione. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28: 365-369.
- 30- Bonfante V, Ferrari L, Brambilla C. New anthracycline analog in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1379-1385.
- 31- Havsteen B. Commentary: Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem Pharmacol* 1983; 33: 1141-1148.
- 32- Goorin AM, Borow KM, Goldman A. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: Its natural history in children. *Cancer* 1981; 47: 2810-2816.

- 33- Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites. Alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980; 65: 128-135.
- 34- Holmberg SRM, Poole-Wilson PA, Williams AJ. Interactions of doxorubicin and mitoxantrone with the calcium release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circulation* 1986; 80: 141-142.
- 35- Maisch B, Gregor O, Zues M, Kocksiek K. Acute effect of calcium channel blockers on adriamycin exposed adult cardiocytes. *Basic Res CardioI* 1985; 80: 625-635.
- 36- Rabkin SW, Otten M, Polimeni PL. Increased mortality with cardiotoxic in rabbits treated with verapamil and adriamycin. *Oncology* 1987; 44: 302-306.
- 37- Van der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS J.* 2021; 288, 6095–6111.
- 38- Li D, Yang, Wang S, He X, Liu M, Bai B. Role of acetylation in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Redox Biol.* 2021; 46, 102089.
- 39- De Oliveira BL, Niederer SA. Biophysical systems approach to identifying the pathways of acute and chronic doxorubicin mitochondrial cardiotoxicity. *PLoS Comput. Biol.* 2016; 12, e1005214.
- 40- Bernstein D. Anthracycline Cardiotoxicity; Worrisome Enough to Have You Quaking? *Circ. Res.* 2018; 122, 188–190.
- 41- Reinbolt RE, Patel R, Pa X, Timmers CD, Pilarski R, Shapiro CL. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Support. Care Cancer* 2016; 24, 2173–2180.
- 42- Piccinini F, Monti E, Favalli L, Villani F. Effect of verapamil on doxorubicin induced cardiomyopathy. *Ann NY Acad Sci* 1988; 522: 550-555.

- 43- Villani F, Monti E, Piccinini F, Favalli L, Lanza E, Rozza A ve ark. Relationship between doxorubicininduced ECG changes and myocardial alterations in the rats. Tumori 1986; 72:323-9.
- 44- Doroshow JH, Locker GY, Ifrim I, Myers CE. Prevention of doxorubicin cardiac toxicity in the mouse by N-acetyl-cysteine. J Clin Invest 1981; 68: 1053-1064.
- 45- Mukhopadhyay P, Rajesh M, B tkai S, Kashiwaya Y, Hask  G, Liaudet L, Szab  C, Pacher P. Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin induced cell death in vivo and in vitro. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 May;296(5):H1466-83. doi: 10.1152/ajpheart.00795.2008.
- 46- Kozluca O, Olcay O, S r c  S, G ran Z, Kulksız T, Uskent N. Prevention of doxorubicin induced cardiotoxicity by catechin. Cancer Letters 1995; 98: 1-6.
- 47- Monti E, Picnnini F, Villani F, Favalli L. Myocardial contractility and hear pharmacokinetics of doxorubicin after a single i.v. administration in rat. Cancer Chemother Pharmacol 1986; 18: 289-291.
- 48- Olson RD, Macdonald JS, Van Boxtel Q, Boerth Re, Harbison RD, Solonim AE ve ark. Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri Regulatory role of glutathoine and soluble sulphydryl groups in the toxicity of adriamycin. J Pharmacol Exp Ther 1980; 215: 450-455.
- 49- Myers CE, McCuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC Adriamycin; The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. Science 1977; 197; 165-167.
- 50- Wang Y, Madanat FF, Kimbalı JC. Effect of vitamin E against adriamycin-induced toxicity in rabbits. Cancer Res 1980; 40: 1022-1027.

- 51- Johnson, CB, Davis, MK, Law A, Sulpher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer; Implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32: 900–907.
- 52- Young Re, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med* 1981; 305: 139-153.
- 53- Joseph T, Cillard J, Cillard P. Antioxidant activity of flavonoids and reactivity with peroxy radical. *Phytochemistry* 1986; 25: 283-285.
- 54- Jensen RA, Acton EM. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat; comparison of ECG, transmembrane potential and structural effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 186-200.
- 55- Stephens LC, Wang Y, Schultheiss TE, Jardine JH. Enhanced cardiotoxicity in rabbits treated with verapamil and adriamycin. *Oncology* 1987; 44: 302-306.
- 56- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 893–911.
- 57- Morel I, Lescoat G, Cagrel P. Antioxidant and iron chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol* 1993; 5:13-19.
- 58- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32:302–14.
- 59- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.
- 60- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–717.

- 61- Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* 1983; 43: 460–472.
- 62- Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart; implications for cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998; 48: 4766-4769.
- 63- Myers CE, McGuire WP, Liss RH. Adriamycin; the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 1977; 197: 165–167.
- 64- Zhang S, Yang Y, Lv X, Zhou X, Zhao W, Meng L et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Through SIRT1 Loss Potentiates Overproduction of Exosomes in Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci*. 2024; 18-25(22): 12376. doi: 10.3390/ijms252212376
- 65- Williams AJ. Patterns of interaction between anthraquinone drugs and the calcium-release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res* 1990; 67: 272–283.
- 66- Wang YX, Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1995; 76: 645–653.
- 67- Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 955–961.
- 68- Billingham ME, Mason JW, Bristow MR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865–872.
- 69- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ. Cardiovascular complications of cancer therapy; diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109-25: 3122-3131.
- 70- Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer; addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012; 126: 2749.

- 71- Essa H, Wright DJ, Dobson R, Lip GYH. Chemotherapy-Induced Arrhythmia - Underrecognized and Undertreated. *Am J Med* 2021; 134: 1224.
- 72- Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 112: 3754.
- 73- Mazur M, Wang F, Hodge DO. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 139.
- 74- Stoodley PW, Richards DA, Boyd A. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 228.
- 75- Moon TJ, Miyamoto SD, Younoszai AK, Landeck BF. Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy. *Cardiol Young* 2014; 24: 854.
- 76- Bayram C, Çetin İ, Tavit B, Yarali N, Ekici F, Isık P, Tunc B. Evaluation of cardiotoxicity by tissue Doppler imaging in childhood leukemia survivors treated with low-dose anthracycline. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 862.
- 77- Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt Lve ark. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 198.
- 78- Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 267.

- 79- Guendouz S, Buicuic O, Kirsch M. Restrictive cardiomyopathy associated with left ventricle and left atria endocardial calcifications following chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1633.
- 80- Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity; haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986; 55: 274.
- 81- Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, Kawada M ve ark. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2017; 24: 774.
- 82- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749.
- 83- Lu X, Zhao Y, Chen C, Han C, Xue L, Xing D, Huang O ve ark. BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Oncol Lett* 2019; 18: 4992.
- 84- Syahputra RA, Harahap U, Dalimunthe A, Nasution MP, Satri D. The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review *Molecules* 2022; 27: 1320. <https://doi.org/10.3390/molecules27041320>
- 85- Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 26.
- 86- Yoda Y, Nakazawa M, Abe T, Kawakami Z. Prevention of doxorubicin myocardial toxicity in mice by reduced glutathione. *Cancer Res* 1986; 46: 2551-56.

- 87- Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, Burke GS, Ferranti J, Stainsby J, Liang B ve ark. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 873.
- 88- Mawad W, Mertens L, Pagano JJ, Riesenkampff E, Reichert MJE, Mital S ve ark. Effect of anthracycline therapy on myocardial function and markers of fibrotic remodelling in childhood cancer survivors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 435.
- 89- Harries I, Berlot B, Ffrench-Constant N, Williams M, Liang K, De Garate E ve ark. Cardiovascular magnetic resonance characterisation of anthracycline cardiotoxicity in adults with normal left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* 2021; 343: 180.
- 90- Zhang, Y, Ma C, Liu C, Wei F. Luteolin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating the PHLPP1/AKT/Bcl-2 signaling pathway. *PeerJ* 2020; 37(8): 541-547
- 91- Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978; 240: 1603.
- 92- Torti FM, Bristow MM, Lum BL, Carter SK, Howes AE, Aston DA ve ark. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986; 46: 3722.
- 93- Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS ve ark. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984; 2: 112.

- 94- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J ve ark. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229.
- 95- Trivedi PP, Kushwaha S, Tripathi DN, Jen, GB. Cardioprotective effects of hesperetin against doxorubicin-induced oxidative stress and DNA damage in rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 2011;11: 215–225
- 96- Mantawy, EM, El-Bakly WM, Esmat A, Badr AM, El-Demerdash E. Chrysin alleviates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 728, 107–118
- 97- Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA ve ark. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 809.
- 98- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F ve ark. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981.
- 99- Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D ve ark. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2511.
- 100- Syahputra RA, Harahap U, Dalimunthe A, Nasution MP, Satri D. The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review *Molecules* 2022; 27, 1320. <https://doi.org/10.3390/molecules27041320>

- 101- Ryan E, Galvin K, O'Connor TP, Maguire AR, O'Brien NM. Phytosterol, squalene, tocopherol content and fatty acid profile of selected seeds, grains, and legumes. *Plant Foods Hum Nutr.* 2007; 62(3): 85-91.
- 102- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017; 45(5): 1105-1115.
- 103- Hussein FH, Sankawa U. Squalene and fatty acid composition of wheat germ oil. *J Am Oil Chem Soc.* 1992; 69(5): 492-494.
- 104- Yao N, He W, Zhang X, Wei W, Li J, Wang Y. Therapeutic potential of wheat germ extract: a review of the evidence. *Nutr Res Rev.* 2020; 33(1): 123-134.
- 105- Amado` R, Arrigoni F. Nutritive and functional properties of wheat germ. *Int Food Inged* 1992; 4: 30–34.
- 106- Andlauer W, Furst P. Antioxidative power of phytochemicals with special reference to cereals. *Cereal Food World* 1998; 43: 356–360.
- 107- Arshad MU, Anjum FM, Zahoor T. Nutritional assessment of cookies supplemented with defatted wheat germ. *Food Chem* 2007; 102: 123–128.
- 108- Bajaj M, Kaur A, Sidhu JS. Studies on the development of nutritious cookies utilizing sunflower kernels and wheat germ. *Plant Food Hum Nutr* 1991; 41: 381–387. Barnes PJ. 1982.
- 109- Abd-Allah A R, Al-Majed A A, Mostafa A M, Al-Shabanah OA, Din AGE, Nagi MN. Protective Effect of Arabic Gum against Cardiotoxicity Induced by Doxorubicin in Mice: A Possible Mechanism of protection. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2002; 16 (5); 254–259.
- 110- Abushouk A I, Ismail A, Salem AMA, AfifiAM, Abdel-Daim MM. Cardioprotective Mechanisms of Phytochemicals against Doxorubicin Induced Cardiotoxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 90: 935–946.

- 111- Zhu K-X, Lian C-X, Guo X-N, Peng W, Zhou H-M. Antioxidant activities and total phenolic content of various extracts from defatted wheat germ. *Food Chem* 2011; 126: 1122–1126.
- 112- Allen BD, Zhang Z, Naresh NK, Misener S, Procissi D, Carr JC. Slow-Release Doxorubicin Pellets Generate Myocardial Cardiotoxic Changes in Mice without Significant Systemic Toxicity. *Cardiovasc. Toxicol.* 2019; 19 (5), 482–484.
- 113- Zhu K-X, Zhou H-M, Qian H-F. Proteins extracted from defatted wheat germ: nutritional and structural properties. *Cereal Chem* 2006; 83: 69–75.
- 114- Aykan DA, Yaman S, Eser N, Özcan MT, Seyithanoğlu M, Aykan AÇ ve ark. Bisoprolol and Linagliptin Ameliorated Electrical and Mechanical Isometric Myocardial Contractions in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rats. *Pharmacol. Rep.* 2020; 72 (4), 867–876.
- 115- Bai, Z, Wang Z. Genistein Protects against Doxorubicin-induced Cardiotoxicity through Nrf-2/HO-1 Signaling in Mice Model. *Environ. Toxicol.* 2019; 34: (5), 645–651.
- 116- Posner ES. The technology of wheat germ separation in flour mills. *Bull Ass Operative Millers* 1985: 4577–4592.
- 117- Posner ES, Li YZ. A technique for separation of wheat germ by impacting and subsequent grinding. *J Cereal Sci* 1991; 13: 49–70.
- 118- Holmberg SR, Williams AJ Patterns of Interaction between Anthraquinone Drugs and the Calcium-Release Channel from Cardiac Sarcoplasmic Reticulum. *Circ. Res.* 1990; 67: (2), 272–283.
- 119- Maral R, Bourat G, Ducrot R, Fournel J, Ganter P, Julou L ve ark. Toxicologic Study and Experimental Antitumor Activity of Rubidomycin (13,057 R.P.). *Pathol. Biol.* 1967;15: 903–908.

120- Jaenke RS. An Anthracycline Antibiotic-Induced Cardiomyopathy in Rabbits. *Lab. Invest.* 1974; 30: 292–304.

121- Herman EH, Ferrans V J. Animal Models of Anthracycline Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Cardioprotective Activity. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 1997;8: (2), 49–58.

122- Herman EH, Ferrans V J. Influence of Vitamin E and ICRF-187 on Chronic Doxorubicin Cardiotoxicity in Miniature Swine. *Lab. Invest.* 1983; 49: 69–77.

123- Robert, J. Preclinical Assessment of Anthracycline Cardiotoxicity in Laboratory Animals: Predictiveness and Pitfalls. *Cell Biol Toxicol.* 2007; 23 (1): 27–37.

124- Hu X, Li B, Li L, Li B, Luo J, Shen B. Asiatic Acid Protects against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Mice. *Oxidative Med. Cell Longevity* 2020; 23(1): 1–12.

125- Mettler FP, Young DM, Ward JM. Adriamycin-induced Cardiotoxicity (Cardiomyopathy and Congestive Heart Failure) in Rats. *Cancer Res.* 1977; 37 (8), 2705–2713.

126- Herman E, El-Hage A N, Ferrans V J, Ardalan B. Comparison of the Severity of the Chronic Cardiotoxicity Produced by Doxorubicin in Normotensive and Hypertensive Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1985; 78 (2): 202–214. doi:10.1016/0041-008X(85)90284-4

127- Nakahara T, Tanimoto T, Petrov AD, Ishikawa K, Strauss HW, Narula J. Rat Model of Cardiotoxic Drug-Induced Cardiomyopathy. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1816, 221–232.

128- Todorova VK, Beggs M L, Delongchamp R R, Dhakal I, Makhoul I, Wei J Y et al. Transcriptome Profiling of Peripheral Blood Cells Identifies Potential Biomarkers for Doxorubicin Cardiotoxicity in a Rat Model. *PLoS One* 2012; 7 (11): e48398–14.

- 129- Zbinden G, Bachmann E, Holderegger C. Model Systems for Cardiotoxic Effects of Anthracyclines. *Antibiot. Chemother.* 1978; 23, 255–270.
- 130- Lanza E, Rozza A, Favalli L, Monti E, Poggi P, Villani F. The Rat Model in the Comparative Evaluation of Anthracyclines Cardiotoxicity. *Tumori.* 1989; 75 (6): 533–536.
- 131- Forssen EA, Tokes ZA. Use of Anionic Liposomes for the Reduction of Chronic Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981; 78 (3 I); 1873–1877. doi:10.1073/pnas.78.3.1873
- 132- Razmaraii N, Babaei H, Mohajjel NA, Asadnasab G, Ashrafi HJ, Azarmi Y. Cardioprotective Effect of Phenytoin on Doxorubicin Induced Cardiac Toxicity in a Rat Model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016; 67 (3): 237–245
- 133- Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F ve ark. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity. *Oxidative Med. Cell Longevity* 2017, 1–13. doi:10.1155/2017/15210202017.
- 134- Aygun H, Gul S. Cardioprotective Effect of Melatonin and Agomelatine on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in a Rat Model: an Electrocardiographic, Scintigraphic and Biochemical Study. *Bll.* 2019;120 (4): 249–255.
- 135- Baris VÖ, Gedikli E, Yersal N, Müftüoglu S, Erdem A. Protective Effect of Taurine against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Echocardiographical and Histological Findings. *Amino Acids.* 2019; 51 (10-12): 1649–1655.
- 136- Vincent DT, Ibrahim Y F, Espey M G, Suzuki YJ. The Role of Antioxidants in the Era of Cardio-Oncology. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013; 72 (6): 1157–1168.
- 137- Gioffré S, Ricci V, Vavassori C Ruggeri C, Chiesa M, Alfieri I ve ark. Plasmatic and Chamber-specific Modulation of Cardiac microRNAs in an Acute Model of DOX-Induced Cardiotoxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 110 (11): 1–8.

- 138- Goormaghtigh E, Chatelain P, Caspers J, Ruyschaert JM. Evidence of a Specific Complex between Adriamycin and Negatively Charged Phospholipids. *Biochim. Biophys. Acta (Bba)—Biomembranes* 1980; 597 (1): 1–14.
- 139- Rahimi BM, Momeny M, Babaeikeshi R, Ejtemaei MS, Tavangar SM, Dehpour AR. The Modulatory Effect of Lithium on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 641 (2-3): 193–198.
- 140- Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Parry T L, Schneider CM, Hayward R. Rehabilitative Exercise in a Rat Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2012; 237 (12): 1483–1492.
- 141- Hole LD, Larsen TH, Fossan KO, Limé F, Schjøtt J. A Short Time Model to Study Relevant Indices of Cardiotoxicity of Doxorubicin in the Rat. *Toxicol. Mech. Methods* 2013; 23 (6): 412–418.
- 142- Toblli J E, Rivas C, Cao G, Giani JF, Funk F, Mizzen L, et al. Ferric Carboxymaltose-Mediated Attenuation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in an Iron Deficiency Rat Model. *Chemother. Res. Pract.* 2014; 23(9): 1–9.
- 143- Kang Y, Wang W, Zhao H, Qiao Z, Shen X, He B. Avaliação de cardiotoxicidade subclínica induzida por doxorubicina em um modelo de rato por speckle-tracking. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109 (2): 132–139.
- 144- Medeiros-Lima DJ M, Carvalho J J, Tibirica E, Borges JP, Matsuura C. Time Course of Cardiomyopathy Induced by Doxorubicin in Rats. *Pharmacol. Rep.* 2019; 71 (4): 583–590.
- 145- Wang P, Wang L, Lu J, Hu Y, Wang Q, Li Z et al. SESN2 Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy via Rescuing Mitophagy and Improving Mitochondrial Function. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019; 133 (6): 125–137.

- 146- Chakouri N, Farah C, Matecki S, Amedro P, Vincenti M, Saumet L ve ark. Screening for In-Vivo Regional Contractile Defaults to Predict the Delayed Doxorubicin Cardiotoxicity in Juvenile Rat. *Theranostics* 2020; 10 (18): 8130–8142.
- 147- Sharma A, Parikh M, Shah H, Gandhi T. Modulation of Nrf2 by Quercetin in Doxorubicin-Treated Rats. *Heliyon*. 2020; 6 (4): e03803.
- 148- Merlet N, Piriou N, Rozec B, Grabherr A, Lauzier B, Trochu J-N ve ark. Increased Beta2-Adrenoceptors in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rat. *PLoS*. 2013; One 8 (5): e64711–15.
- 149- Loncar-Turukalo T, Vasić M, Tasić T, Mijatović G, Glumac S, Bajić D ve ark. Heart Rate Dynamics in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Physiol. Meas* 2015; 36 (4): 727–739. doi:10.1088/0967-3334/36/4/727
- 150- Cappetta D, Esposito G, Coppini R, Piegari E, Russo R, Ciuffreda L P ve ark. Effects of Ranolazine in a Model of Doxorubicin-Induced Left Ventricle Diastolic Dysfunction. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (21): 3696–3712. doi:10.1111/bph. 13791
- 151- Ahmad S, Panda B P, Kohli K, Fahim M, Dubey K. Folic Acid Ameliorates Celecoxib Cardiotoxicity in a Doxorubicin Heart Failure Rat Model. *Pharm. Biol.* 2017; 55 (1): 1295–1303.
- 152- Elhadidy MG, Elmasry A, Rabei MR, Eladel AE Effect of Ghrelin on VEGF-B and Connexin-43 in a Rat Model of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2020; 31 (1): 1–11.
- 153- Cappetta D, Rossi F, Piegari E, Quaini F, Berrino L, Urbanek K ve ark. Doxorubicin Targets Multiple Players: A New View of an Old Problem. *Pharmacol.* 2018; 127: 4–14.
- 154- Ivanová M, Dovinová I, Okruhlicová L, Tribulová N, Simončíková P, Barteková M ve ark. Chronic Cardiotoxicity of Doxorubicin Involves Activation of Myocardial

and Circulating Matrix Metalloproteinases in Rats. *Acta Pharmacol. Sin* 2012; 33 (4): 459–469.

155- Podyacheva E, Shmakova T, Kushnareva E, Onopchenko A, Martynov M, Andreeva D, Toropov R, Cheburkin Y, Levchuk K, Goldaeva A, Toropova Y. Modeling Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy With Fibrotic Myocardial Damage in Wistar Rats. *Cardiol Res.* 2022; 13(6): 339-356. doi: 10.14740/cr1416. Epub 2022 Dec 1.

156- Elgendy SA, Balozza SH, Mohammed LA, Nasr HE, Osama El-Shaer N, Ghamry HI ve ark. Ameliorative Impacts of Wheat Germ Oil against Ethanol-Induced Hepatic and Renal Dysfunction in Rats: Involvement of Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Antioxidant Signaling Pathways. *Life.* 2022; 12, 1671.

157- van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(1): 16-23.

158- Cho H, Lee S, Sim SH, Park HI, Lee KL, Kwak MH ve ark. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(2): 333–343. doi: 10.1007/s10549-020-05703-5.

159- Indu R, Azhar T S, Nair A, Nair CK. Amelioration of doxorubicin induced cardio- and hepato-toxicity by carotenoids. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2014; 10(1): 62. doi: 10.4103/0973-1482.131370.

160- McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2017;31(1):63–75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0.

161- Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. "Doxorubicin cardiomyopathy". *Cardiology.* 2010;115 (2): 155–162. doi:10.1159/000265166.

- 162- Ahmed AZ, Satyam SM, Shetty P, D'Souza MR. Methyl Gallate Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats by Suppressing Oxidative Stress. *Scientifica (Cairo)*. 2021;13; 2021: 6694340. doi: 10.1155/2021/6694340.
- 163- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998; 24; 339(13): 900-905. doi: 10.1056/NEJM199809243391307.
- 164- Hjalmarson A, Waagstein F. The role of beta-blockers in the treatment of cardiomyopathy and ischaemic heart failure *Drugs*. 1994;47 Suppl 4:31-9; discussion 39-40. doi: 10.2165/00003495-199400474-00006.
- 165- Carvalho RA, Sousa RPB, Cadete VJJ, Lopaschuk GD, Palmeira CMM, Bjork JA et al. Metabolic Remodeling Associated with Subchronic Doxorubicin Cardiomyopathy. *Toxicology* 2010; 270, 92–98.
- 166- Ahmed AZ, Mumbrekar KD, Satyam SM, Shetty P, D'Souza MR, Singh VK. Chia Seed Oil Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Female Wistar Rats: An Electrocardiographic, Biochemical and Histopathological Approach. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21(7): 533-542. doi: 10.1007/s12012-021-09644-3. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33740233; PMCID: PMC8169504.
- 167- Hekmat AS, Navabi Z, Alipanah H, Javanmardi K. Alamandine significantly reduces doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2021; 40(10): 1781-1795. doi:10.1177/09603271211010896.
- 168- Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J*. 1997; 11(12): 931-6. doi: 10.1096/fasebj.11.12.9337145.
- 169- Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J*. 1999; 13(2): 199-212. PMID: 9973309.
- 170- Zucchi R, Danesi R. Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2003;3(2):151-71. doi: 10.2174/1568011033353434. PMID: 12678909.

- 171- van Acker FA, Hulshof JW, Haenen GR, Menge WM, van der Vijgh WJ, Bast A. New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(1):31-7. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00546-9.
- 172- Leenhardt F, Fardet A, Lyan B, Gueux E, Rock E, Mazur A ve ark. Wheat germ supplementation of a low vitamin E diet in rats affords effective antioxidant protection in tissues. *J Am Coll Nut*, 2008; 27(2): 222-228.
- 173- Akool El-S. Molecular mechanisms of the protective role of wheat germ oil against cyclosporin A-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm Biol*, 2015; 53(9): 1311-1317.
- 174- Barakat IA, Abbas OA, Ayad S, Hassan AM ve ark. Evaluation of radioprotective effects of wheat germ oil in male rats. *J Am Sci*, 2011; 7(2): 664-673.
- 175- Karabacak M, Kanbur M, Eraslan G, Soyer Sarica Z. The antioxidant effect of wheat germ oil on subchronic coumaphos exposure in mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2011; 74(7): 2119-2125.
- 176- Alessandri C, Pignatelli P, Loffredo L, Lenti L. Alpha-linolenic acid-rich wheat germ oil decreases oxidative stress and CD40 ligand in patients with mild hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26(11):2577-78.
- 177- Wang G-X, Wang Y-X, Zhou X-B, Korth M. Effects of doxorubicinol on excitation–contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol*(2001). 423: 99–107.
- 178- Ducroq J, Moha ou Maati H, Guilbot S, Dilly S, Laemmel E, Pons-Himbert C ve ark. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks). *Br J Pharmacol* 2010;159: 93–101.
- 179- Bosch RF, Gaspo R, Busch AE, Lang HJ, Li GR, Nattel S. Effects of the chromanol 293B, a selective blocker of the slow, component of the delayed rectifier

K⁺ current, on repolarization in human and guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1998;38: 441–450.

180- Lu Z, Kamiya K, Opthof T, Yasui K, Kodama I Density and Kinetics of I_{Kr} and I_{Ks} in Guinea Pig and Rabbit Ventricular Myocytes Explain Different Efficacy of I_{Ks} Blockade at High Heart Rate in Guinea Pig and Rabbit. Implications for Arrhythmogenesis in Humans 2001;104: 951–956.

181- Fink M, Niederer SA, Cherry EM, Fenton FH, Koivumäki JT, Seemann G et al. Cardiac cell modelling: observations from the heart of the cardiac physiome project. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 104: 2–21.

182- Fernandez-Chas M, Curtis MJ, Niederer SA. Mechanism of doxorubicin cardiotoxicity evaluated by integrating multiple molecular effects into a biophysical model. *Br J Pharmacol*. 2018; 175(5): 763-781. doi: 10.1111/bph.14104. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29161764; PMCID: PMC5811623

183- Afonso AI, Amaro-Leal Â, Machado F, Rocha I, Geraldês V. Doxorubicin Dose-Dependent Impact on Physiological Balance-A Holistic Approach in a Rat Model. *Biology (Basel)*. 2023-22;12(7):1031. doi: 10.3390/biology12071031.

184- Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.

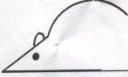
185- Johansen PB. Doxorubicin Pharmacokinetics after Intravenous and Intraperitoneal Administration in the Nude Mouse. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 1981;5 (4): 267–270.

186- Evert L De Beer, Antonio E Bottone, Emile E Voest. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. *European Journal of Pharmacology*. 2001;451(1):1-11. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)00765-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)00765-8).)

187- Singal PK, Deally CM, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. J. Mol. Cell. Cardiol. 1987;19 817-828.



8. EKLER



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 01/04/2023 35340. İnciraltı. İzmir-232 4122234

Toplantı Tarihi : 22 Şubat 2023

Sayın, Doç. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

12/2023 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "**İn-vivo sıçan akut doksorubisin modelinde buğday ruşeym yağı etkisinin araştırılması**" isimli; Gamze GÖKALP, Alperen KANIVAR, Pelin KOCA, Bekir Uğur ERGÜR, Şule KALKAN'ın araştırmacı olduğu, 28 adet Wistar Albino erkek sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Hayvan

Prof. Dr.

Pi

ÖLU

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 05/02/2024
Toplantı Tarihi : 17 Ocak 2024

Sayın, Doç. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

12/2023 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz; "İn-vivo sıçan akut doksorubisin modelinde buğday ruşeym yağı etkisinin araştırılması" isimli proje için 6 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan ek hayvan talebiniz uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Hayva

Prof.Dr

Pr

Prot

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.



Gündem No/Toplantı No/Yıl : 05/03/2024
Toplantı Tarihi : 31 Ocak 2024

Sayın, Doç. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

12/2023 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz; "İn-vivo sıçan akut doksorubisin modelinde buğday ruşeym yağı etkisinin araştırılması" isimli; Gamze GÖKALP, Alperen KANIVAR, Pelin KOCA, Bekir Uğur ERGÜR, Şule KALKAN'ın araştırmacı olduğu projede kullanılacak hayvanların böbrek, karaciğer ve corpus cavernosum dokularının alınarak saklanması talebiniz hakkında bilgi edinilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

9. KATKI

Bu araştırma desteği için Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri M¼d¼rl¼đ¼'ne başvurulmuş ancak olumlu sonuç alınamamıştır. Bu yüzden proje, b¼t¼çesi ¼zkaynaklarımızdan karşılanarak ger¼ekleştirilmiştir.





Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Ocak 2017 - Şu Anda (8 yıl)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, FARMAKOLOJİ (DR)

01 Mart 2013 - 01 Nisan 2016 (3 yıl 2 ay)
Tıpta Uzmanlık, Yandal, SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ
KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU HASTANE
BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,
TÜRKİYE
Diploma Numarası: 120225

01 Haziran 2007 - 01 Şubat 2012 (4 yıl 9 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU
HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU
HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ, TÜRKİYE
Tez Başlığı: ?prematüre Bebeklerin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden
Taburculukları Sonrasında Yeniden Hastaneye Yatış Nedenler
Tez Konusu: ?prematüre Bebeklerin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden
Taburculukları Sonrasında Yeniden Hastaneye Yatış Nedenleri
Tarih: 2012
Diploma Numarası: 98668

01 Eylül 2000 - 01 Haziran 2006 (5 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.
Diploma Numarası: 3786
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.75 / 4.0

01 Eylül 1997 - 01 Haziran 2000 (2 yıl 10 ay)
MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI İL MİLLİ EĞİTİM MÜDÜRLÜKLERİ VE OKULLAR İZMİR
İLİNDEKİ OKULLAR KONAK İLÇESİNDEKİ OKULLAR İZMİR KIZ LİSESİ, TÜRKİYE

Deneyim / İşyeri Bilgileri

Ekim 2023 - Şu Anda (1 yıl 3 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., DOÇ. DR., İZMİR ŞEHİR HASTANESİ
İdari Görev: BİLİM DALI BAŞKANI

Ağustos 2019 - Şu Anda (5 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇENT, DOÇ. DR., İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP
BİLİMLERİ BÖLÜMÜ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Haziran 2007 - Ekim 2023 (16 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
DOKTOR, ÖĞRETİM GÖREVLİSİ (DR.), SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU
HASTANELERİ KURUMU BAŞKANLIĞI İZMİR İLİ GÜNEY BÖLGESİ TÜRKİYE KAMU
HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Dahili Tıp Bilimleri -- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları -- Çocuk
Acil Tıp

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Dahili Tıp Bilimleri -- Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji --
Tıbbi Farmakoloji ve Toksikoloji

Anahtar Kelimeler

Çocuk Acil

Klinik Toksikoloji

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

G. GÖKALP, Mantar Zehirlenmeleri, D. YILMAZ [Editörler], . Çocukluk Çağı
Zehirlenmelerine Acil Yaklaşım(86 - 91), ISBN: 978-625-401-417-8, TÜRKİYE:
Türkiye Klinikleri, 11 Haziran 2021, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, Methemoglobinemi, M. ANIL [Editörler], Kritik Çocuk Hasta
Algoritmaları(527 - 529), ISBN: 9786057578693, TÜRKİYE: Ankara Nobel Tıp
Kitabevleri, 04 Kasım 2020, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, Zehirlenmeler, M. ANIL [Editörler], Kritik Çocuk Hasta
Algoritmaları(699 - 741), ISBN: 978-605-7578-69-3, TÜRKİYE: Ankara Nobel Tıp
Kitabevleri, 04 Kasım 2020, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, Solunum Sıkıntısı Olan Yenidoğana Yaklaşım, M. ANIL [Editörler], Kritik
Çocuk Hasta Algoritmaları(617 - 621), ISBN: 978-605-7578-69-3, TÜRKİYE:
Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 04 Kasım 2020, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, Pediyatrik Travma olgularında Acil Servis Triyajı, M. ANIL [Editörler],
Pediyatrik Travma (14 - 17), ISBN: 978-625-401-095-8, TÜRKİYE: Türkiye
Klinikleri, 22 Eylül 2020, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, Çocukluk Çağı Kafa Travmasına Yaklaşım, C. YAKINCI [Editörler],
Güncel Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Çalışmalar(139 - 153), TÜRKİYE: Akademisyen
Kitap Evi, 05 Mart 2019, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, Çocukluk Çağı Zehirlenmelerine Yaklaşım, C. YAKINCI [Editörler],
Güncel Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Çalışmalar(89 - 107), TÜRKİYE: Akademisyen
Kitap Evi, 01 Mart 2019, Kitapta Bölüm.

G. GÖKALP, American Academy Of Pediatrics: Emergency Physicians Advancing Emergency Care, H. L. YILMAZ [Editörler], American Academy Of Pediatrics: Emergency Physicians Advancing Emergency Care: Istanbul Tıp Kitapevi, 06 Nisan 2016, Kitapta Bölüm.

Makaleler

G. GOKALP, T. NALBANT & Y. BICILIOGLU, The Insidious Enemy of the Liver: The Situation in Childhood Acetaminophen Poisoning and Early N-AC Treatment, PEDIATRIC EMERGENCY CARE, 2024, 0749-5161, 40, 7, 5.

G. GÖKALP, T. NALBANT, Y. BICILIOĞLU, Ş. BARDAK, G. DEMİR, A. ÇİÇEK, E. BERKSOY & G. GÖKALP, Hayatı Tehdit Eden Bir Çevresel Acil: Çocukluk Çağı Boğulmaları, Forbes tıp dergisi (Online), 2024, 2717-9443, 5, 2, 135-143.

S. BARDAK, E. BERKSOY, A. CICEK, G. DEMIR, Y. PEKCEVIK, P. ELIBOL, G. GÖKALP, T. NALBANT & B. EMIR et al., Variability of the optic nerve sheath diameter on brain computed tomography in Turkish children based on sex and age, CHILDS NERVOUS SYSTEM, 2023, 0256-7040, 39, 12, 10.

E. K. ONCEL, S. DEMIR, S. B. YILMAZ, G. DEMIR, A. CICEK, N. YILMAZ, G. GOKALP, M. ANIL & D. Y. CIFTDOGAN et al., True Bacteremia or Contamination? Predictive Factors for Contamination in Blood Cultures Obtained in the Pediatric Emergency Room, EURASIAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE, 2023, 2149-5807, 22, 1, 7.

G. GÖKALP, E. BERKSOY, T. NALBANT, A. ÇİÇEK, P. ELIBOL, G. DEMİR, Y. BICILIOĞLU, Ş. DEMİR, Ş. BARDAK & G. GÖKALP, In which cases of beta-blocker intoxication in childhood, does hypoglycemia develop more easily?, Cardiovascular surgery and interventions, 2022, 2148-9211, 9, 1, 43-50.

G. GOKALP, T. NALBANT, E. BERKSOY, S. BARDAK, G. DEMİR, S. DEMİR, O. SAHİN & N. HOCAOGLU, Is hypoglycemia really observed in pediatric beta-blocker intoxications? A case-control study, ARCHIVES DE PEDIATRIE, 2022, 0929-693X, 29, 1, 5.

P. ELİBOL, G. DEMİR, A. ÇİÇEK, G. GÖKALP & E. BERKSOY, Ileus and Late-onset Traumatic Diaphragmatic Hernia Presenting with Vomiting and Dyspnea: A Case Report, J Pediatr Emerg Intensive Care Med, 2022, 2717-9206, 9, 9, 51-54.

S. DEMİR, G. YALCIN, S. BARDAK, G. DEMİR, E. BERKSOY, G. GOKALP, F. KAMIT, S. B. YILMAZ & A. B. ANIL et al., Early predictors of high-flow nasal cannula oxygen treatment failure in patients with respiratory distress admitted to the pediatric emergency department, TURKISH JOURNAL OF PEDIATRICS, 2022, 0041-4301, 64, 4, 10.

C. TURAN, M. ANIL, A. BAL, G. GOKALP, S. S. GOKAY, T. CELIK, S. OGUZ, T. CELIK & A. G. KESER et al., The first national data of Turkish pre-hospital emergency care for children: Epidemiology, clinical characteristics, and outcomes, HONG KONG JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE, 2022, 1024-9079, 29, 5, 7.

A. ÇİÇEK, P. ELİBOL, Ş. BARDAK, G. DEMİR, T. NALBANT, G. GÖKALP & E. BERKSOY, Delirium due to Anticholinergic Intoxication and Use of Physostigmine in Pediatric Emergency Room, J Pediatr Emerg Intensive Care Med, 2022, 2587-0998, 9, 51, 4.

G. DEMİR, E. BERKSOY, Ş. BARDAK, P. ELİBOL, A. ÇİÇEK, T. NALBANT & G. GÖKALP, The Effects of the COVID-19 Pandemic on Emergency Patient Profiles: A Case Study of a Turkish Tertiary Care Pediatric Emergency and Trauma Center, Southern Clinics of Istanbul Eurasia, 2022, 2587-0998, 2, 33, 150-155.

G. DEMİR, E. BERKSOY, S. BARDAK, P. ELİBOL, A. CİCEK, A. OZON, T. NALBANT & G. GOKALP, Use of the pleth variability index in children with obstructive respiratory disease, AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE, 2022, 0735-6757, 56, 5.

Ş. BARDAK, G. DEMİR, A. ÇİÇEK, E. BERKSOY, G. GÖKALP, P. ELİBOL, B. AŞCI, T. NALBANT & G. GÖKALP, Akrep Sokması Vakalarında Prognozu Öngören Belirteçler: Üçüncü Basamak Çocuk Acil Servis Kesitsel Çalışması, Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 2021, 1300-0381, 30, 3, 177-183.

Ş. BARDAK, T. NALBANT, G. DEMİR, G. GÖKALP, M. ANIL, Ş. DEMİR, A. İNAN, E. BERKSOY & G. GÖKALP, Çocuk Acil Servisinde Sosyal Hizmet Uzmanı Desteğinin Analizi: Tek Merkezli Tanımlayıcı Çalışma, İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi, 2021, 1305-7073, 31, 2, 203-208.

N. HOCAOĞLU, Ş. KALKAN, O. ŞAHİN, G. GÖKALP, E. YILDIZTEPE & G. GÖKALP, EVALUATION OF CARDIOVASCULAR DRUG POISONINGS REPORTED TO THE DOKUZ EYLUL UNIVERSITY DRUG AND POISON INFORMATION CENTER BETWEEN 2014 AND 2017, Journal of Basic and Clinical Health Sciences, 2021, 2458-8938, 5, 2, 156-161.

Ö. TOLU KENDİR, M. ANIL, Ş. DEMİR, E. BERKSOY, G. GÖKALP, G. DEMİR & Ş. BARDAK, Effects of regional differences on the outcome of cardiopulmonary resuscitation in children: How much different is Gaziantep from Izmir?, Turk J Emerg Med, 2021, 2452-2473, 2, 5, 156-161.

E. BERKSOY, A. KANIK, A. CİCEK, P. ELİBOL, G. DEMİR, N. YILMAZ, T. NALBANT, G. GOKALP & D. Y. CİFTDOĞAN et al., Clinical and laboratory characteristics of children with SARS-CoV-2 infection, PEDIATRIC PULMONOLOGY, 2021, 8755-6863, 56, 12, 8.

N. HOCAOĞLU, O. ŞAHİN, G. GÖKALP, Ş. KALKAN & G. GÖKALP, Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system, Cardiovascular surgery and interventions, 2021, 2148-9211, 8, 1, 20-27.

B. EYGI, O. GOKALP, M. KIRAY, G. GOKALP, N. YESILKAYA, H. İNER, M. S. GUR, L. YILIK & A. GURBUZ et al., Direct kidney injury or lower extremity ischemia induced indirect kidney injury: Which one is more harmful for kidneys?, VASCULAR, 2021, 1708-5381, 29, 3, 7.

O. GOKALP, G. GOKALP, M. KIRAY, Y. BESİR, S. İSCAN, G. GUVENDİ, N. K. YESILKAYA, L. YILIK & A. GURBUZ et al., Which Distant Organ is Most Affected by Lower Extremity Ischemia-Reperfusion?, ANNALS OF VASCULAR SURGERY, 2020, 0890-5096, 65, 11.

G. İNCE, M. ANIL, A. R. BAKİLER, E. BERKSOY, Y. BİCİLİOĞLU, G. GÖKALP & G. GÖKALP, Çocuk Acil Serviste Supraventriküler Taşikardi Tedavisi: Adenozin Dozu ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi, Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, 2020, 2146-2399, 7, 1, 13-18.

F. KAMIT, M. ANIL, A. B. ANIL, E. BERKSOY & G. GOKALP, Preemptive high-flow nasal cannula treatment in severe bronchiolitis: Results from a high-volume, resource-limited pediatric emergency department, PEDIATRICS INTERNATIONAL, 2020, 1328-8067, 62, 12, 7.

M. ÖZTAN, G. GÖKALP, M. ANIL, E. BERKSOY & G. GÖKALP, Sık Karşılaşılan bir Toksikolojik Acil: Çocuk Acil Servise Başvuran Korozyif ve Kostik Madde Alan Çocuklar, Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, 2020, 2146-2399, 7, 1, 6-12.

- G. GOKALP, M. KIRAY, B. ACIKGOZ, E. BERKSOY, Y. BICILIOGLU, N. ZENGİN, S. ISCAN, O. GOKALP & A. GURBUZ et al., How important is the damage to the liver after lower limb ischemia-reperfusion? An experimental study in a rat model, *TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHİSİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY*, 2020, 1301-5680, 28, 1, 7.
- G. GOKALP, The association between low vitamin D levels and suicide attempts in adolescents, *ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY*, 2020, 1040-1237, 32, 2, 8.
- G. GOKALP, E. BERKSOY, S. BARDAK, G. DEMİR, S. DEMİR & M. ANIL, Is there a relationship between thyroid hormone levels and suicide attempt in adolescents?, *ARCHIVES OF CLINICAL PSYCHIATRY*, 2020, 0101-6083, 47, 5, 5.
- G. GÖKALP, Evaluation of poisoning cases admitted to pediatric emergency department, *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2019, 2587-0998, 6, 6, 109-114.
- G. YALÇIN, M. ANIL, G. GÖKALP, E. BERKSOY, S. BOZKAYA YILMAZ & Ş. DEMİR, Isolated Head Injury Caused by Cathode Ray Tube Television Tip-over: Three Children Cases, *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*, 2019, 2717-9206, 6, 6, 164-167.
- G. GÖKALP & G. GÖKALP, Adolesan Çağdaki Özkıym Eylemi ve Anemi İlişkili mi? Bir Olgu-Kontrol Çalışması, *Ege Klinikleri Tıp Dergisi*, 2019, 2148-0990, 57, 3, 193-198.
- G. GÖKALP, Çocuk Acil Servisine Başvuran Trakeostomi Nedeniyle Teknoloji Bağımlı Hale Gelen Çocukların Değerlendirilmesi, *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*, 2019, 2458-9179, 5, 1, 1342-1350.
- H. GÜVEN, Ş. KALKAN, N. HOCAOĞLU AKSAY, E. YILDIZTEPE & G. GÖKALP, Evaluation of the knowledge level and usage attitudes of the medical students on the medicinal herbs and herbal products: a project of special study module in the first three years of the school of medicine, *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2019, 2279-0780, 3, 8, 394-401.
- Y. BICILIOĞLU, E. BERKSOY, G. GÖKALP, A. BAL, T. ÖZDEMİR & M. ANIL, Late Presenting Congenital Diaphragmatic Hernia:case Report, *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*, 2018, 2146-2399, 6, 1, 44-47.
- H. İNER, O. GÖKALP, Y. BEŞİR, G. GÖKALP, L. YILIK & A. GÜRBÜZ, Inflammation Triggered By The Use Of Blood Products, *Anesthesia and Algologia*, 2018, 0003-2999, 126, 5, 1793.
- E. BERKSOY, M. ANIL, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP & A. BAL, Comparison Of Infrared Tympanic, Non-contact Infrared Skin, And Axillary Thermometer To Rectal Temperature Measurements In A Pediatric Emergency Observation Unit, *Int J Clin Exp Med*, 2018, 1940-5901, 11, 2, 567-573.
- G. GÖKALP, M. ANIL & E. BERKSOY, Caustic Burns Affecting Multiple Systems, *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*, , 2018, 2146-2399, 6, 1, 35-37.
- G. GÖKALP, E. BERKSOY, M. ANIL, Y. BICILIOĞLU, N. ZENGİN, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, A Rare Cardiotoxicity: Butane Inhalation, *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*, 2018, 2146-2399, 5, 1, 132-133.
- Y. BICILIOĞLU, M. ANIL, İ. YILMAZ, A. BAL, G. GÖKALP, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN, F. DURAK & A. B. ANIL, Clinical And Laboratory Characterstics Of Unintentional Carbon Monoxide Poisoning Due To Coal Stove In Children, *TOXIN REVIEWS*, 2017, 1556-9543, 36, 1, 33-38.

- F. KAMİT CAN, A. B. ANIL, M. ANIL, N. ZENGİN, A. BAL, Y. BİCİLİOĞLU, G. GÖKALP, F. DURAK & G. İNCE, Impact Of High Flow Nasal Canulla Therapy In Quality Improvement And Clinical Outcomes In A Non-invasive Ventilation Device Free Pediatric Intensive Care Unit, INDIAN PEDIATRICS, 2017, 0019-6061, 54, 15, 835-841.
- M. ANIL, S. SARITAŞ, Y. BİCİLİOĞLU, G. GÖKALP, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, The Performance Of The Pediatric Trauma Score In A Pediatric Emergency Department A Prospective Study, J Pediatr Emerg Intensive Care Med, 2017, 2146-2399, 4, 1, 1-7.
- F. K. CAN, A. B. ANIL, M. ANIL, N. ZENGİN, A. BAL, Y. BİCİLİOĞLU, G. GÖKALP, F. DURAK & G. İNCE et al., Impact of High-flow Nasal Cannula Therapy in Quality Improvement and Clinical Outcomes in a Non-invasive Ventilation Device-free Pediatric Intensive Care Unit, INDIAN PEDIATRICS, 2017, 0019-6061, 54, 10, 6.
- M. ANIL, Z. GÖÇ, R. AVCI, G. GÖKALP, Y. BİCİLİOĞLU, F. KAMİT CAN, F. DURAK, A. BAL, N. ZENGİN & A. B. ANIL, B-type Natriuretic Peptide Is A Useful Biomarker Predicting Disease Severity In Children With Isolated Bronchiolitis In The Emergency Department, The Turkish Journal Of Pediatrics,, 2017, 0041-4301, 59, 1, 561-569.
- Y. BEŞİR, O. GÖKALP, B. EYGI, B. LAFÇI, G. GÖKALP, L. YILIK, H. İNER & A. GÜRBÜZ, A Surgical Approach To Iatrogenic Vascular Injuries In Pediatric Cases, Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2017, 1306-696X, 23, 3, 217-222.
- O. GÖKALP, N. K. YEŞİLKAYA, Y. BEŞİR, G. GÖKALP, M. BALKANAY, L. YILIK, Y. GÖKKURT & A. GÜRBÜZ, What Kind Of Incision Should Be Used In Thoracic Trauma Patients In Emergent Cases?, World J Surg, 2016, 0364-2313, 40, 8, 2062.
- G. GÖKALP, M. ANIL, A. BAL, Y. BİCİLİOĞLU, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, Factors Affecting The Decision To Hospitalise Children Admitted To The Emergency Department Due To Non-fatal Suicide Attempts By Pills, Pak J Med Sci, 2016, 1682-024X, 32, 3, 731-735.
- G. GÖKALP, Y. BİCİLİOĞLU, A. BAL, N. ZENGİN, O. GÖKALP & İ. YAPRAK, Prematüre Bebeklerin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden Taburculukları Sonrasında Yeniden Hastaneye Yatış Nedenleri, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2016, 305-5151, 20, 4, 109-116.
- N. ZENGİN, M. ANIL, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, A. BAL, Y. BİCİLİOĞLU, F. DURAK & G. GÖKALP, Clinical Characteristics Of Pediatric Scorpion Envenomation In The Aegean Region: An Experience Of A Training And Research Hospital, J Pediatr Emerg Intens Care Med, 2016, 2146-2399, 3, 1, 69-75.
- Z. ŞAHBUDAK BAL, F. KAMİT CAN, A. B. ANIL, A. BAL, M. ANIL, G. GÖKALP, Ö. YAVAŞCAN & N. AKSU, A Rare Cause Of Metabolic Acidosis: Fatal Transdermal Methanol Intoxication In An Infant, Pediatr Emerg Care, 2015, 0749-5161, 32, 8, 532-533.
- A. BAL, M. ANIL, G. GÖKALP, Y. BİCİLİOĞLU, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & M. HELVACI, Comparison Of The Eosinophil Count To C ? Reactive Protein, Leukocyte Count, And Neutrophil Count For The Detection Of Bacterial Infection In Ill-appearing Children With Fever Admitted To The Emergency Department, SIGNA VITAE, 2015, 1334-5605, 10, 2, 163-176.
- G. GÖKALP, A. BAL, Y. BİCİLİOĞLU, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN, M. ANIL & A. B. ANIL, The Effectiveness Of Laboratory Tests For Predicting Acute Bacterial Meningitis In Pediatric Emergency Department, J Pediatr Emerg Intens Care Med, 2015, 2146-2399, 2, 1, 19-24.

G. GÖKALP, A. BAL, I. S. SATOĞLU & O. GÖKALP, Re: Protective Effect Of Focal Adhesion Kinase Against Skeletal Muscle Injury After Acute Limb Ischemia: Exciting Questions About Ischemia Reperfusion Injury, Eur J Vasc Endovasc Surg, 2015, 1078-5884, 49, 5, 614-615.

Y. BEŞİR, O. GÖKALP, B. EYGI, H. INER, I. PEKER, G. GÖKALP, L. YILIK & A. GÜRBÜZ, Choice Of Incision In Penetrating Cardiac Injuries: Which One Must We Prefer: Thoracotomy Or Sternotomy, Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2015, 1306-696X, 21, 4, 266-270.

O. GÖKALP, Y. BEŞİR, B. EYGI, G. GÖKALP, I. S. SATOĞLU & A. GÜRBÜZ, Which Model Yields More Ischemia-reperfusion Organ Injury?, Ann Vasc Surg, 2014, 1881-641X, 28, 1, 1961.

A. B. ANIL, M. ANIL, M. YILDIZ, F. KAMİT CAN, A. BAL, G. GÖKALP, N. AKSU & M. HELVACI, The Importance Of Microalbuminuria In Predicting Patient Outcome In A Pcu, Pediatr Crit Care Med, 2014, 1529-7535, 15, 5, E220-e225.

G. GÖKALP, A. BAL, F. KAMİT CAN, A. B. ANIL & M. ANIL, Bir Çocuk Hastada Ventrikuloperitoneal Şanta Bağlı Nadir Bir Komplikasyon: Skrotal Hidrosel, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi, 2013, 2146-2372, 4, 1, 75-76.

O. GÖKALP, İ. YÜREKLİ, U. YETKİN, M. KIRAY, H. A. BAĞRIYANIK, B. YÜREKLİ, M. AKSUN, I. S. SATOĞLU, G. GÖKALP & A. GÜRBÜZ, Assessment Of Protective Effects Of Pheniramine Maleate On Reperfusion Injury In Lung After Distant Organ Ischemia: A Rat Model, Vasc Endovasc Surg, 2013, 1538-5744, 47, 3, 219-224.

İ. YÜREKLİ, O. GÖKALP, M. KIRAY, G. GÖKALP, K. ERGÜNEŞ, B. YÜREKLİ, Y. BEŞİR, H. ÇAKIR & A. GÜRBÜZ, Effect Off Pheniramine Maleate On Reperfusion Injury In Brain Tissue, Med Sci Monit Basic Res, 2013, 2325-4416, 19, 1, 285-290.

G. GÖKALP, N. HOCAOĞLU AKSAY, A. KANIVAR, P. KOCA, B. U. ERGÜR & Ş. KALKAN, İn vitro sıçan akut doksorubusin kardiyotosisite modelinde buğday ruşeym yağı etkisinin araştırılması, Sözlü Sunum, 1. İZMİR ÇOCUK KONGRESİ, 09 Mayıs 2024, 11 Mayıs 2024.

G. GÖKALP & E. BERKSOY, A Current Problem Of Pediatric Emergency Department: Technology Dependent Children, Sözlü Sunum, 4th International Health Science And Family Medicine Congress, 07 Şubat 2019, 09 Şubat 2019.

G. GÖKALP, A Preventable Injury In Childhood: Electric Injury, Sözlü Sunum, 4th International Health Science And Family Medicine Congress, 07 Şubat 2019, 09 Şubat 2019.

G. GÖKALP, G. ARIBAŞ, E. BERKSOY, Ş. DEMİR & M. ANIL, ?rakun Eye Görünümü Her Zaman Kafa Kaide Krğn İşaret Eder Mi?, Poster Sunumu, Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi,, 13 Aralık 2018, 15 Aralık 2018.

G. GÖKALP, E. BERKSOY & M. ANIL, Çocuk Acil Servislerde Ciddi Önlenebilir Bir Sorun: Çocukluk Çağ Zehirlenmeleri?, Sözlü Sunum, Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi, 13 Aralık 2018, 15 Aralık 2018.

Ş. DEMİR, M. ANIL, G. YALÇIN, G. GÖKALP, E. BERKSOY & G. DEMİR, Çocuk Acil Serviste Yüksek Akşl Nazal Kanül Oksijen Tedavisi Başarsızlığ Öngörülebilir Mi? 524 Çocuk Olgunun Değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, 62. Milli Pediatri Kongresi, 14 Kasım 2018, 18 Kasım 2018.

Ş. DEMİR, P. GARİPÇİN, T. DEMİRCAN, M. ANIL, E. BERKSOY & G. GÖKALP, ?nebülize Salbutamol Tedavisine Bağlı Svt Gelişen Çocuk Olgu?, Poster Sunumu, ?nebülize Salbutamol Tedavisine Bağlı Svt Gelişen Çocuk Olgu?, 18 Ekim 2018, 21 Ekim 2018.

Ö. KENDİRLİ, M. ANIL, S. BENT, Ş. DEMİR, E. BERKSOY, G. GÖKALP, G. DEMİR & Ş. BARDAK, ?türkiye'nin Doğusundaki Ve Batsndaki Çocuk Kpr Olgularnn Karşılaştırılması: Gaziantep İzmir'den Ne Kadar Farklı?,, Sözlü Sunum, 15. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi,, 18 Ekim 2018, 21 Ekim 2018.

Ş. DEMİR, G. YALÇIN, M. ANIL, B. KARAKAYA, G. GÖKALP & E. BERKSOY, Ani Bilinç Değişikliğinin Nadir Bir Nedeni: İyatrojenik Hipermağnezemi, Poster Sunumu, 5. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2018, 21 Ekim 2018.

G. GÖKALP, M. ANIL & E. BERKSOY, D Vitamini Eksikliği Suisidal Davranışın Temelinde Olabilir Mi?, Sözlü Sunum, 15. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2018, 21 Ekim 2018.

E. BERKSOY, E. ÖNCEL, S. YILMAZ, Ş. DEMİR & G. GÖKALP, Gerçek Bakteriyemi Mi Yoksa Kontaminasyon Mu? Çocuk Acil Servislerinde Alınan Kan Kültürlerinde Kontaminasyonun Öngörücü Faktörleri, Poster Sunumu, 15. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2018, 21 Ekim 2018.

O. ŞAHİN, G. GÖKALP, N. HOCAOĞLU AKSAY, E. YILDIZTEPE & Ş. KALKAN, Evalation Of Cardiovascular Drug Poisoning Reported To The To Dokuz Eylül University Drug And Poison Information Center Between 2014 And 2017, Sözlü Sunum, 3rd Regional Tiaft Meeting In Turkey, 18 Ekim 2018, 20 Ekim 2018.

G. GÖKALP, O. ŞAHİN, N. HOCAOĞLU AKSAY & Ş. KALKAN, Evalation Of Pregnants Who Admitted To Dokuz Eylül University Terotogenity Information Service Due To Medicine Use Affecting The Cardiovascular System, Poster Sunumu, 3rd Regional Tiaft Meeting In Turkey, 18 Ekim 2018, 20 Ekim 2018.

G. GÖKALP, Çocuklarda Yüksek Akşl Nazal Kanül Oksijen Tedavisi Yantıslığı Belirleyen Faktörler. Çok Merkezli Çalışma, Sözlü Sunum, 15. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi,, 18 Ekim 2018, 20 Ekim 2018.

B. AKGÜN, M. ANIL, G. GÖKALP, E. BERKSOY, N. ÖZBAY & Ş. DEMİR, Arrest Olmadan Yapılan Endotrakeal Entübasyonun Klinik Sonuçlar Daha İyi, Poster Sunumu, 62. Milli Pediatri Kongresi, 14 Ekim 2018, 18 Ekim 2018.

M. ANIL, G. YALÇIN, G. GÖKALP, E. BERKSOY & S. YILMAZ, Can Integrated Pulmonary Index Predict Hospitalisation In Children With Moderate To Severe Bronchiolitis?, Sözlü Sunum, The European Emergency Medicine Congress, 08 Eylül 2018, 12 Eylül 2018.

M. ANIL, F. KAMİT CAN, A. B. ANIL, G. GÖKALP, E. BERKSOY, Ş. DEMİR, G. YALÇIN, A. B. ANIL, E. BERKSOY & S. YILMAZ, The Use Of High Flow Nasal Canulla Oxygen Therapy In Pediatric Emergency Departments In Turkey:a Nationwide Survey, Sözlü Sunum, The European Emergency Medicine Congress, 08 Eylül 2018, 12 Eylül 2018.

G. GÖKALP, ?çocukluk Çağı Zehirlenmelerine Genel Yaklaşım?, Davetli Konuşmacı, Çocuk Acil Servisinde Sık Görülen Sorunlar-pediyatrik Acilde Temel Yaklaşımlar Sempozyumu, 30 Mayıs 2018, 30 Mayıs 2018.

G. GÖKALP, M. ANIL, E. BERKSOY, Ş. DEMİR, S. YILMAZ & G. YALÇIN, Çocuk Acil Servise Başvuran Korozyif Ve Kostik Madde Alan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 54. Türk Pediatri Kongresi, 06 Mayıs 2018, 09 Mayıs 2018.

M. ANIL, A. B. ANIL, E. TAŞTEPE, G. GÖKALP, E. BERKSOY, F. KAMİT CAN & T. ÖZDEMİR, Çocuklarda Fiziksel Travmaya Bağlı Ciddi Yaralanma Belirteçleri, Poster Sunumu, 54. Türk Pediatri Kongresi, 06 Mayıs 2018, 09 Mayıs 2018.

G. GÖKALP, M. ANIL & E. BERKSOY, Acil Servise Başvuran Hastalarda Korozif Madde Kullanım, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

G. GÖKALP, M. ANIL, E. BERKSOY, F. KAMİT CAN, F. DURAK, Ü. ALTUĞ, G. ÖZÇİFTÇİ & A. B. ANIL, Birden Çok Sistemi Etkileyen Kostik Yangı, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi,, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

E. BERKSOY, M. ANIL, G. GÖKALP, A. ASLAN & A. KIZIL, Burunda Yabancı Cisime Bağlı Olarak Gelişen Preseptal Selülit Olgusu, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

M. ANIL, E. GÜMÜŞ, G. GÖKALP & E. BERKSOY, Integrated Pulmonary Index Orta Ağır Bronşiolitli Çocuklarda Hastaneye Yatış Öngörebilir Mi?, Sözlü Sunum, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi,, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

E. BERKSOY, M. ANIL, G. GÖKALP & Y. BICILIOĞLU, Minör Kafa Travması Olan Çocuklarda Trombosit Parametreleri Travma Ciddiyetini Belirleyebilir Mi?, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

G. GÖKALP, M. ANIL, E. BERKSOY & Y. BICILIOĞLU, Sentetik Kanabinoidin Kötüye Kullanımına Bağlı Gelişen Hepatik Ensefelopati, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

E. BERKSOY, G. GÖKALP, M. ANIL, G. ÖZYURT, Ö. ÜZÜM & Y. APAK, Travma Sonrası Solunum Skors Tablosu ile Başvuran Rüptüre Akciğer Kist Hidatik Olgusu, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

M. ANIL, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, G. GÖKALP & E. BERKSOY, Türkiye'de Çocuk Acil Servislerde Yüksek Akşlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi Kullanım Pratiğinin Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

M. ANIL, E. TAŞTEPE, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, E. BERKSOY, T. ÖZDEMİR, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, Yüksek Enerjili Travmalarda Batın İçi Yaralanma Belirteçleri, Sözlü Sunum, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

M. ANIL, G. GÖKALP, E. TAŞTEPE, E. BERKSOY, T. ÖZDEMİR, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, Yüksek Enerjili Travmalarda Toraks Yaralanması Belirteçleri, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

E. BERKSOY, M. ANIL, G. GÖKALP, G. ÖZYURT, Ö. ÜZÜM & Y. APAK, Çocuk Acil Serviste Bradikardi Erkek Çocukta Erken Başlangıçlı Anoreksiya Nervosa, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

E. BERKSOY, G. GÖKALP, M. ANIL, T. DEMİRCAN, A. R. BAKILER & K. VARDI, Çocuk Acil Serviste Epizodik Karn Ağrısında Over Torsiyonu Tanı İçin Ne Kadar Israr Edelim?, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

E. BERKSOY, M. ANIL, G. GÖKALP & B. KARAKAYA, Çocuk Hastada Künt Toraks Travmas Sonras Gelişen Svt, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

M. ANIL, A. B. ANIL, E. TAŞTEPE, G. GÖKALP, E. BERKSOY, F. KAMİT CAN & T. ÖZDEMİR, Çocuklarda Major Travma Belirteçleri, Poster Sunumu, 14. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 18 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.

U. BAL, A. BAL, M. ANIL, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN, Y. BICILIOĞLU & G. GÖKALP, Non-contact Estimation Of Heart Rate Using Ambient Light In Pediatric Critical Care Patients, Sözlü Sunum, 4 Th Eurasian Congress On Emergency Medicine, 13 Aralık 2016, 16 Aralık 2016.

E. BERKSOY, M. ANIL, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, A. BAL, D. ILHAN & T. AKGÜN, Çocuk Acil Gözlem Hastalarında Ateş Ölçümünde Infrared Termografi Kullanım Ve Farklı Ateş Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması, Sözlü Sunum, 5th Eurasian Congress On Emergency Medicine & 12th Turkish Emergency Medicine Congress, 10 Kasım 2016, 13 Kasım 2016.

M. ANIL, A. BAL & G. GÖKALP, Çocuk Acil Servislere 112 Ile Transport Edilen Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri; Bir Yıllık Çok Merkezli Tanımlayıcı Çalışma, Sözlü Sunum, 13. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 05 Ekim 2016, 10 Ekim 2016.

M. ANIL, G. GÖKALP, Y. BICILIOĞLU, A. BAL, E. BERKSOY, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, F. DURAK & N. ZENGİN, Bronşiyolitli Çocuklarda Acil Serviste Uygulanan Islanmış Nemlendirilmiş Yüksek Akışlı Nazal Oksijen Tedavisinin Etkinliği, Sözlü Sunum, 13. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 05 Ekim 2016, 08 Ekim 2016.

M. ANIL, S. SARITAŞ, A. BAL, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & F. DURAK, Bronşiyolitli Çocuklarda Yoğun Bakım Yatışı İçin Risk Faktörleri, Poster Sunumu, 13. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 05 Ekim 2016, 08 Ekim 2016.

E. BERKSOY, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, A. BAL, T. ÖZDEMİR & M. ANIL, Geç Başlangıçlı Kongenital Diyafragmatik Herni: Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 13. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 05 Ekim 2016, 08 Ekim 2016.

M. ANIL, S. SARITAŞ, A. BAL, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & F. DURAK, Yüksek Enerjili Travmaya Maruz Kalan Çocuklarda Ciddi Yaralanma Belirteçleri, Poster Sunumu, 13. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi,, 05 Ekim 2016, 08 Ekim 2016.

Y. BICILIOĞLU, G. İNCE, M. ANIL, A. BAL, G. GÖKALP, A. R. BAKILER & E. BERKSOY, Çocuk Acil Servisinde Svt'li Çocuklarda Adenozin Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 13. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, 05 Ekim 2016, 08 Ekim 2016.

M. ANIL, S. SARITAŞ, A. BAL, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, A. B. ANIL & F. KAMİT CAN, Critical Care Laboratory Predictors Of Injury Severity In Pediatric Trauma Patients, Sözlü Sunum, 10th European Congress On Emergency Medicine, 01 Ekim 2016, 05 Ekim 2016.

M. ANIL, Z. GÖÇ, A. BAL, G. GÖKALP, Y. BICILIOĞLU, R. AVCI, A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & F. DURAK, Bronşiyolitte Hastaların Şiddetini Öngörmede Serum Bnp Ölçümünün Yeri: Tek Merkezli Prospektif Kontrollü Çalışma, Sözlü Sunum, 59. Milli Pediatri Kongresi, 04 Kasım 2015, 09 Kasım 2015.

G. GÖKALP, A. BAL, Y. BICILIOĞLU & M. ANIL, Nadir Görülen Bir Zehirlenme Türü: Zencefil, Poster Sunumu, 59. Milli Pediatri Kongresi, 04 Kasım 2015, 08 Kasım 2015.

M. ANIL, A. DOĞAN, A. BAL, G. GÖKALP & Y. BICILIOĞLU, Hastaneye Yatan Akut Viral Gastroenterit Tanı Çocuklarda Klinik Sonuçlar Etkileyen Parametreler, Poster Sunumu, 59. Milli Pediatri Kongresi, 04 Ekim 2015, 09 Ekim 2015.

M. ANIL, Y. BICILIOĞLU, A. BAL, G. GÖKALP, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & A. B. ANIL, Acil Servise Başvuran Göçmen Suriyeli Hastaların Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, . VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, A. BAL, M. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & A. B. ANIL, Karbonmonoksit Zehirlenmesi Nedeniyle Acil Servise Başvuran Çocuklardaki Nörolojik Ve Kardiyak Etkilenmenin Belirteçleri, Sözlü Sunum, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, . VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

F. KAMİT CAN, Ö. CAYAN, A. B. ANIL, M. ANIL, G. INCE, N. ZENGİN, A. ÇOLAK, A. BAL, Y. BICILIOĞLU & G. GÖKALP, Srs Nedeniyle Yoğun Bakımda İzlenen Çocuk Hastalarda Serum Vitamin D Düzeyinin Klinik Sonuçlara Etkisi, Sözlü Sunum, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, . VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

G. GÖKALP, A. BAL, Y. BICILIOĞLU, M. ANIL, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & A. B. ANIL, Uyuşturucu Madde Kullanım Nedeniyle Acil Servise Başvuran Çocukların Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

A. B. ANIL, F. KAMİT CAN, M. ANIL, H. ÇİTLEMBİK, N. ZENGİN, A. BAL, Y. BICILIOĞLU & G. GÖKALP, Yoğun Bakımda Trakeostomi, Açılan Olgularda Prognozu Etkileyen Faktörler, Poster Sunumu, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, . VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

F. KAMİT CAN, M. ANIL, N. ZENGİN, A. BAL, Y. BICILIOĞLU, G. GÖKALP, N. ŞIK & G. INCE, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yüksek Akşl Nazal Kanül Oksijen Tedavisinin Klinik Sonuçlara Etkisi, Sözlü Sunum, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, . VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

M. ANIL, A. BAL, Z. CANİTEZ, G. GÖKALP, Y. BICILIOĞLU, F. K. CAN & N. ZENGİN, Çocuklardaki Akut Dehidratasyonu Değerlendirmede Klinik Skorlama Sistemlerinin Vena Cava Inferior/aort Oran Ve Perfüzyon İndeksinin Etkinliği, Sözlü Sunum, Uluslararası Katılımlı XII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, VIII. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 15 Nisan 2015, 19 Nisan 2015.

M. ANIL, A. BAL, G. GÖKALP, Y. BICILIOĞLU, Z. CANİTEZ, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN & A. B. ANIL, The Compression Of Three Pediatric Clinical Dehidration Scales, Bedside Ultrasonographic Measurement Of Ivc Collapsibility Index Inf Vc/aorta Diameter Index And Perfusion Index In Pediatric Emergency Department, Sözlü Sunum, 4 Th Eurasian Congress On Emergency Medicine, 13 Aralık 2014, 16 Aralık 2014.

Y. KAYA, Ö. KARANFIL, D. ILHAN, M. ANIL, G. GÖKALP, A. BAL & Y. BICILIOĞLU, The Effectiveness Of The Assessment Of Dehidration Status In Children With Acute Diarrhea By The Experienced Pediatric Emergency Nurses: A Prospective Study In A Single Pediatric Emergency Department, Sözlü Sunum, 4 Th Eurasian Congress On Emergency Medicine, 13 Aralık 2014, 16 Aralık 2014.

B. AKÇA, K. DÖNMEZ, O. GÖKALP, D. DÖNMEZ, U. YETKİN & G. GÖKALP, Adölozan Olguda Uylukta Şarapnel Yaras, Poster Sunumu, 50. Türk Pediatri Kongresi, 26 Mayıs 2014, 30 Mayıs 2014.

G. GÖKALP, A. BAL, Y. BICİLİOĞLU, F. KAMİT CAN, N. ZENGİN, A. B. ANIL & M. ANIL, Çocuk Acil Servisine Özkym Girişimiyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, 50. Türk Pediatri Kongresi, 26 Mayıs 2014, 30 Mayıs 2014.

F. KAMİT CAN, A. B. ANIL, M. BİLEN, M. ANIL, A. BAL & G. GÖKALP, Hospitalized Children With Scorpion Sting In Aegean Region, Sözlü Sunum, 7th World Congress On Pediatric Intensive And Critical Care, 04 Mayıs 2014, 07 Mayıs 2014.

F. KAMİT CAN, Z. CANİTEZ, A. B. ANIL, Ö. CAYAN, M. ANIL, A. BAL & G. GÖKALP, Intracranial Needle: A Case Of Shaken Baby Syndrome, Sözlü Sunum, 7th World Congress On Pediatric Intensive And Critical Care, 04 Mayıs 2014, 07 Mayıs 2014.

G. GÖKALP, A. BAL, M. ANIL, N. ŞİK, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, The Children With A Diagnos Of Meningitis In Emergency Department, Sözlü Sunum, 7th World Congress On Pediatric Intensive And Critical Care, 04 Mayıs 2014, 07 Mayıs 2014.

A. BAL, G. GÖKALP, M. BİLEN, F. KAMİT CAN, M. ANIL & A. B. ANIL, The Factors Affecting The Morbidity In Poisoned Children?, Sözlü Sunum, 7th World Congress On Pediatric Intensive And Critical Care, 04 Mayıs 2014, 07 Mayıs 2014.

M. ANIL, A. BAL, G. GÖKALP, F. KAMİT CAN & A. B. ANIL, Ultrasound Evaluation Of The Inferior Vena Cava Collapsibilityindex In Acute Gastroenteritis Children Treated With Intravenous Fluids, Sözlü Sunum, 7th World Congress On Pediatric Intensive And Critical Care, 04 Mayıs 2014, 07 Mayıs 2014.

M. AKYÜZ, O. GÖKALP, M. BADEMCI, İ. YÜREKLİ, Y. BEŞİR, N. KARAKAŞ, E. ÇELİK, G. GÖKALP & A. GÜRBÜZ, Surgical Management Of Subclavian And Axillary Vascular Injuries, Sözlü Sunum, 14th Congress Of Asian Society For Vascular Surgery + 16th Congress Of Turkish Society For Vascular And Endovascular Surgery + 8th Asianvenous Forum + 7th Congress Of Turkish Society For Phlebology, Annals Of Vascular Diseases, 26 Ekim 2013, 30 Ekim 2013.

G. GÖKALP, A. BAL, F. KAMİT CAN, M. ANIL, A. B. ANIL & T. ÇELİK, Ventrikuloperitoneal Şanta Bağlı Nadir Bir Komplikasyon: Skrotal Hidrozel, Sözlü Sunum, 9. Türkiye Acil Tıp Kongresi, 02 Ekim 2013, 06 Ekim 2013.

O. GÖKALP, G. GÖKALP, İ. YÜREKLİ, B. LAFÇI, U. YETKİN, Y. BEŞİR & A. GÜRBÜZ, Vasküler Yaralanma Nedeniyle Acil Operasyona Alınan Çocuklarda Cerrahi Yaklaşım, Poster Sunumu, Uluslararası Katılımlı X. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, VI. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 03 Nisan 2013, 07 Nisan 2013.

M. ANIL, E. KÖSE, A. B. ANIL, M. BARIŞ, A. BAL & G. GÖKALP, Çocuk Acil Servislerinde İleri Yaşam Desteği Uygulamalar Ve İlk 24 Saatlik Mortalite Göstergeleri, Sözlü Sunum, Uluslararası Katılımlı X. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Kongresi, VI. Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Hemşireliği Kongresi, 03 Nisan 2013, 07 Nisan 2013.

Yönetilen Tezler

U. OSMANOV (Tez Yazarı) , G. GÖKALP (Tez Danışmanı) , BATIN TRAVMASINA MARUZ KALMIŞ ÇOCUK OLGULARDA YAPILAN TETKİKLER, OLGULARIN TEDAVİ YÖNETİMİNDE NE KADAR ROL OYNUYOR?, 2023.

Ödüller

Diğer, Ulusal, En İyi Sözlü Bildiri Ödülü, ?Integrated Pulmonary Index Orta Ağır Bronşiolitli Çocuklarda Hastaneye Yatışı Öngörebilir Mi?, Ödül Alınan Kurum: 14. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 05 Ekim 2017.

Diğer, Ulusal, Poster 2.lık Ödülü, Yüksek Enerjili Travmaya Maruz Kalan Çocuklarda Ciddi Yaralanma Belirteçleri, Ödül Alınan Kurum: 13. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 05 Ekim 2016.

Diğer, Ulusal, Sözlü Bildiri 1.lık Ödülü,, ?çocuklarda Akut Dehidrasyonu Değerlendirmede Klinik Skorlama Sistemlerinin Inferior Vena Cava Kollabsibilite İndeksinin Inferior Vena Cava/aort Oranı Ve Perfüzyon İndeksinin Etkinliği, Ödül Alınan Kurum: 12. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 22 Nisan 2015.

Diğer, Ulusal, Sözel Bildiri Ödülü, Akut Dehidratasyonu Olan Çocuklarda Dehidratasyon Skalaları İle Vena Cava Inferio Kollabsibilite İndeksinin Karşılaştırılması, Ödül Alınan Kurum: 58. Milli Pediatri Kongresi (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 21 Ekim 2014.

Diğer, Uluslararası, Sözel Bildiri 3.lük Ödülü, ?ultrasound Evaluation Of The Inferior Vena Cava Collapsibility Index In Acute Gastroenteritis Children Treated With Intra Venous Fluids?, Ödül Alınan Kurum: 7 th Word Congress on pediatric intensive and critical care, (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 05 Mayıs 2014.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Görev	ARDEB	BİDEB	BİLİM TOPLUM	UİDB	TEYDEB	Toplam
Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0
Moderatorlük Sayısı	0	0	0	0	0	0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0
Raportörlük Sayısı	0	0	0	0	0	0
Katılmadığı Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	0	0	0	0	0	0



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Research Paper

Is hypoglycemia really observed in pediatric beta-blocker intoxications? A case–control study

Gamze Gokalp^{a,d,*}, Tugce Nalbant^b, Emel Berksoy^b, Sefika Bardak^c, Gulsah Demir^c,
 Sule Demir^c, Orhan Sahin^d, Nil Hocaoglu^{d,e}

^a Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine: Izmir Katip Celebi Universitesi Tip Fakultesi, Turkey

^b Izmir Tepecik Training and Research Hospital: TC Saglik Bakanligi Izmir Il Saglik Mudurlugu Izmir, Saglik Bilimleri Universitesi Tepecik Egitim ve Arastirma Hastanesi, Turkey

^c Izmir Tepecik Egitim ve Arastirma Hastanesi: TC Saglik Bakanligi Izmir Il Saglik Mudurlugu Izmir Saglik, Bilimleri Universitesi Tepecik Egitim ve Arastirma Hastanesi, Turkey

^d Dokuz Eylul University: Dokuz Eylul Universitesi Institute of Health Services, Medical Pharmacology Department, Toxicology Division, Turkey

^e Dokuz Eylul University: Dokuz Eylul Universitesi, Faculty of Medicine, Pharmacology Department, Medical Toxicology Division, Turkey

ARTICLE INFO

Article History:

Received 17 February 2021

Revised 14 July 2021

Accepted 3 October 2021

Available online xxx

Keywords:

Beta-blocker

Intoxication

Childhood

Hypoglycemia

ABSTRACT

Background: Beta-blocker (BB) intoxications are common in both childhood and adulthood. In the case of poisoning, bradycardia, hypotension, ventricular dysrhythmias, mental status changes, seizures, hypoglycemia, and bronchospasm may occur. Effects on the cardiovascular system are commonly seen, but hypoglycemia is not frequently observed in clinical practice. In this study, we aimed to answer the question, “Is hypoglycemia more commonly observed in BB intoxications than in other intoxications?”

Method: This was a case–control study conducted in a pediatric emergency department of a university hospital. The case group (Group 1) consisted of cases with BB poisonings and the control group (Group 2) consisted of cases with selective serotonin receptor inhibitor (SSRI) poisonings. Data were obtained from patient files. We recorded the blood glucose levels (BGLs) of all patients on admission to the emergency department and at the 1-, 6-, and 24-h follow-up. The amounts of BBs received by the cases were compared with the specific toxic doses of each drug. The data obtained were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 22 (SPSS.22) program. Mean and standard deviation for numerical values and frequency for categorical data are reported; at test, chi-square test, and ANOVA tests were used for the analysis.

Results: The study comprised 40 patients (Group 1) and 40 controls (Group 2). The mean serum BGLs of patients in Group 1 at admission and at the 1-, 6-, and 24-h follow-up were 107.2 ± 46.3 mg/dl, 86.3 ± 20.1 mg/dl, 88.6 ± 28.4 mg/dl, and 86.5 ± 23.7 mg/dl, respectively. The mean values of Group 2 cases were 100 ± 39.5 mg/dl, 92.1 ± 30 mg/dl, 91 ± 28 mg/dl, and 127.8 ± 60.7 mg/dl, respectively, at admission and at the 1-, 6-, and 24-h follow-up ($p = 0.4$, $p < 0.001$, $p = 0.7$, and $p < 0.001$, respectively). The mean BGLs of patients who were exposed to propranolol at admission and at the 1-, 6-, and 24-h follow-up were significantly lower than those of the patients who had taken different BBs in Group 1. No linear correlation was found between the percentage of exposure to BB toxic doses and BGLs.

Conclusion: Our study showed that the BGLs of patients receiving BBs could be lower, but they were not at a level that would have serious consequences. Nevertheless, the BGLs of all cases of intoxication should be monitored closely.

© 2021 French Society of Pediatrics. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Poisoning is one of the preventable causes of death in childhood. In the United States, approximately 1.5 million children are admitted to emergency services each year due to poisoning. [1] Drugs and corrosive substances are the primary cause of poisoning worldwide. In

many studies conducted in Turkey, the most common poisoning agent in childhood is drugs [1,2]. Central nervous system drugs constitute the largest group of drug poisonings. The second most common cause is medication affecting the cardiovascular system, with the largest component of this group being beta-blockers (BBs) [3]. According to the 2004 Toxic Exposure Surveillance System, 37% of life-threatening poisonings were caused by calcium channel blockers and BBs. [4] The reason for this frequency is that BBs are used to treat numerous diseases, including hypertension, thyrotoxicosis, migraine,

* Corresponding author.

E-mail address: drgamzegokalp@gmail.com (G. Gokalp).

tremor, arrhythmia, and heart failure, and therefore they are also easily accessible [5]. According to the report of the American Association of Poison Control Centers (AAPCC), in the last 20 years, BB intoxications have increased fivefold. In the United States between 1983 and 2001, 37,066 patients under the age of six were diagnosed with BB intoxication [6]. According to the United States Poison Control Report, 9014 single BB intoxications were reported in 2006, 614 of which were evaluated as serious and four cases of which resulted in exitus [7].

To understand the clinical picture of BB poisoning, it is necessary to know the pharmacological properties of these drugs. BBs are competitive antagonists of catecholamines at beta-adrenergic receptors and are classified differently depending on the receptors they affect [8,9]. Beta 1 (β_1) receptors can be used to increase cardiac contractility in the myocardium, beta 2 (β_2) receptors can relax vascular and bronchial smooth muscles, and beta 3 (β_3) receptors can reduce catecholamine-induced thermogenesis and cardiac contractility in the heart [10]. Drugs in therapeutic doses specifically block only β_1 or β_2 receptors, but in high doses, they block all receptors because they lose this selectivity [9]. The prognosis depends on their effects on the heart [11].

Hypoglycemia is identified in the presence of symptoms such as sweating, tremor, and tachycardia with blood glucose levels (BGLs) below 60 mg/dl, and in the absence of such symptoms, BGLs below 50 mg/dl. When the BGL falls below 55–60 mg/dl, neurogenic (autonomic) symptoms such as sweating, tremor, tachycardia, and feelings of hunger may occur due to hypoglycemia. Neuroglycopenic symptoms such as lethargy, confusion, irritability, seizure, and even death usually occur when the BGL falls below 50 mg/dl [12]. Therefore, early detection and treatment of hypoglycemia save lives.

BBs show their effects on glucose metabolism by inhibiting glycogenolysis and gluconeogenesis, thereby reducing glucose production [13]. Beta 2 selective agents are safer for preventing hypoglycemia [14]. Also, BBs block the alpha receptors and suppress the tachycardia response that occurs due to hypoglycemia and delay awareness [15]. Therefore, BGL monitoring is vital in cases of BB poisoning.

Theoretically, bradycardia, hypotension, ventricular dysrhythmias, mental status changes, seizures, hypoglycemia, and bronchospasm may occur in cases of BB poisonings [16,17]. Effects on the cardiovascular system are more commonly seen, but metabolic complications such as hypoglycemia are not frequently observed in clinical practice. The data in the literature on the development of hypoglycemia due to poisoning are based on old case reports. Considering this gap in the literature, we aimed to answer the question, “Is hypoglycemia more commonly observed in BB intoxications than in other intoxications?”

2. Method

This study was conducted in a pediatric emergency department of a university hospital after approval from the regional ethics committee.

The study was designed as a case–control study. All patients admitted to the pediatric emergency department with BB poisoning were included in the study. These patients were classified as the case group (Group 1). Patients in the control group (Group 2) presented to the emergency department with selective serotonin receptor inhibitor (SSRI) poisoning. (Hypoglycemia is not an expected finding in SSRI poisonings.) Information about the cases was obtained from patient files. Patients with other concomitant medications, patients with known carbohydrate metabolism disorder, diabetes or similar endocrine disease, those who were pregnant, and those who did not complete the 24-h follow-up in the pediatric emergency department were excluded from the study.

The independent variable of the study was exposure to BB. Dependent variables were age, sex, type of intoxication, how much the BB

Table 1

Toxic doses and half-lives for beta-blocker agents for children [39].

Beta-blocker	Toxic dose	Half-life (h)
Metoprolol	2.5–5 mg/kg	4–20
Propranolol	4 mg/kg	3–4
Atenolol	2 mg/kg	6–9
Bisoprolol	10 mg/kg	9–12
Betaxolol	20 mg (for adults)	14–24
Acebutolol	12 mg/kg	3–4
Sotalol	4–10 mg/kg	12

dose exceeded the toxic dose, and serum glucose levels. In our clinic, hourly blood glucose level (BGL) testing is routinely performed for patients who present with severe poisoning. From these current data, we recorded the BGLs of all patients on admission to the emergency department and at the 1-, 6-, and 24-h follow-up. For both groups, BGLs were measured from the inner surface of the left fourth finger. The amount of BB received by patients in the case group was rated with the specific toxic dose of each drug. The percentage of exposure was calculated for each case according to how much of the toxic dose the individual was exposed to. This value is called the “percentage of toxic dose.” Table 1 lists the accepted toxic doses of the drugs.

In our study, hypoglycemia was defined as when BGL was less than or equal to 50 mg/dl and as hyperglycemia when BGL was higher than or equal to 200 mg/dl [18–20].

The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 22 (SPSS.22) program. Mean and standard deviation for numerical values and frequency for categorical data were derived. In the comparison of the two groups, a *t*-test was used for numerical values, and chi-squared analysis was used for categorical data. Fisher's exact test was used when the chi-squared assumption was not achieved. Pearson's correlation analysis was used to determine the correlation between continuous variables. ANOVA test and post hoc Bonferroni tests were used for the distribution of continuous variables.

3. Results

The study included 80 patients: 40 cases (Group 1) and 40 controls (Group 2). In all, 47 (58.8%) of the cases were female, and the mean age was 10.8 ± 6 (2–17) years. It was noted that 40% of the cases were accidental poisoning and 60% were poisoning as suicide. There was a balanced distribution in terms of age, sex, and intoxication mechanisms among the cases (Table 2).

In Group 1, the BB agents involved in the poisoning were metoprolol (35%), propranolol (35%), atenolol (7.5%), bisoprolol (7.5%), betaxolol (7.5%), acebutolol (5%), and sotalol (2.5%) (Table 2). The amounts of BBs were rated according to the specific toxic doses of each drug. The mean toxic dose percentage of the cases receiving BBs was $164.5 \pm 56.2\%$ (100–320%) (Table 2). The mean values of toxic dose percentages were $179 \pm 92.8\%$ for bisoprolol, $170 \pm 53.6\%$ for betaxolol, $156.5 \pm 56.2\%$ for metoprolol, $145 \pm 24.8\%$ for atenolol, and $142 \pm 58.7\%$ for propranolol (Table 3).

In Group 2, the SSRI agents that were involved in the poisoning were paroxetine (22.5%), citalopram (20%), fluoxetine (20%), sertraline (20%), and escitalopram (17.5%) (Table 4).

The means values of serum BGLs in Group 1 cases at the time of admission to the emergency department and at the 1-, 6-, and 24-h follow-up were 107.2 ± 46.3 mg/dl, 86.3 ± 20.1 mg/dl, 88.6 ± 28.4 mg/dl, and 86.5 ± 23.7 mg/dl, respectively. The mean serum BGLs in Group 2 cases were 100 ± 39.5 mg/dl, 92.1 ± 30 mg/dl, 91 ± 28 mg/dl, and 127.8 ± 60.7 mg/dl, respectively, at the same

Table 2
Characteristics of study groups.

	All cases N = 80	%	Group 1 (case) N = 40	%	Group 2 (control) N = 40	%	p
Gender							0.5
Female	47	58.8	25	62.5	22	55	
Male	33	41.3	15	37.5	18	45	
Type of poisoning							0.6
Accidental	32	40	17	42.5	15	37.5	
Suicidal	48	60	23	57.5	25	62.5	
Age (years)	10.8 ± 6, 2–17		10.5 ± 3.1, 2–14		11.2 ± 1.7, 5–17		0.14
Mean ± SD, min–max							

Table 3
Beta-blocker agents and percentage of toxic dose in Group 1.

Beta-blocker	N	%	Percentage of toxic dose (mean ± SD)
Metoprolol	14	35	156.5 ± 56.2
Propranolol	14	35	142 ± 58.7
Atenolol	3	7.5	145 ± 24.8
Bisoprolol	3	7.5	179 ± 92.8
Betaxolol	3	7.5	170 ± 53.6
Acebutolol	2	5	151 ± 24
Sotalol	1	2.5	110
Total	40	100	164.5 ± 56.2

Table 4
Selective serotonin receptor inhibitor (SSRI) agents in Group 2.

	N	%
Citalopram	8	20
Escitalopram	7	17.5
Fluoxetine	8	20
Paroxetine	9	22.5
Sertraline	8	20
Total	40	100

time intervals ($p = 0.4$, $p < 0.001$, $p = 0.7$, $p < 0.001$, respectively; t -test results) (Table 5).

Hypoglycemia was detected in 17 cases (11 cases + six controls). Hypoglycemia was detected on admission in two cases (one case in Group 1 + one case in Group 2), at the 1-h follow-up in five cases (three cases in Group 1 + two cases in Group 2), at the 6-h follow-up in six cases (four cases in Group 1 + two cases in Group 2), and at the 24-h follow-up in four cases (three cases in Group 1 + one case in Group 2), ($p = 0.4$, $p = 0.3$, $p = 1$, $p = 0.6$, respectively). The hypoglycemia values obtained at these different hours all represent different cases. That is, when hypoglycemia was detected at one evaluation, an appropriate intervention was performed, and at the next follow-up, the BGL was normal. Table 6 lists the drugs used in these cases. Hypoglycemia was not found after appropriate treatment when it was detected during an evaluation. None of the patients had neuroglycopenic symptoms or exitus due to hypoglycemia.

A hyperglycemia limit of 200 mg/dl was detected only in three cases (two cases in Group 1 + one case in Group 2) at 0 min ($p = 0.5$, chi-squared analysis) (Table 7).

The mean BGLs of patients who were exposed to propranolol at 0 h, 1 h, 6 h, and 24 h were significantly lower than those of all

patients who had taken different BBs in Group 1 (ANOVA, Bonferroni test: $p = 0.01$, $p = 0.9$, $p = 0.08$, $p = 0.2$, respectively) (Table 8). Significance was detected only at 0 min and this significance was due to the propranolol group.

No linear negative correlation was found between the percentage of BB toxic doses and the BGLs measured at 0 h, 1 h, 6 h, and 24 h ($p = 0.2$, $r = 0.1$; $p = 0.6$, $r = 0.08$; $p = 0.2$, $r = 0.1$; $p = 0.2$, $r = 0.2$; respectively) (Table 9).

4. Discussion

Our study aimed to determine whether the BGLs of patients with BB poisoning were lower than the BGLs of patients who were poisoned with an agent without a known hypoglycemic effect. We found that there was no difference between the means of the BGLs at the time of admission. BGLs were lower in the case group at 1 h, 6 h, and 24 h (only values at 1 h and 24 h are significant). However, when evaluated in terms of hypoglycemia limits, the number of cases with hypoglycemia at 1 h and 24 h was higher than in the control group, but these values were not significant. Besides, no negative correlation was found between the increase in the percentage of toxic dose and the decrease in BGLs.

In this study, we aimed to select a control group without any known hypoglycemic effect. In SSRI intoxications, gastrointestinal symptoms, central nervous system suppression symptoms, cardiotoxicity (by some agents), and serotonin syndrome findings are generally seen, but glucose metabolism disorders are not very common. In the literature, we did not find hypoglycemic cases who had taken SSRIs except the cases of a diabetic patient receiving fluoxetine, a patient receiving sertraline and other medications, and a patient receiving citalopram and alcohol. In these reports, it was stated that the hypoglycemia in these three cases may have been related to concomitant diseases and medications [21–23].

The metabolism of BBs and therefore their half-lives are different for each drug. The half-life of propranolol is the shortest at 3–h h, while that of betaxolol is 14–24 h [24]. Therefore, in our study, it would not be sufficient to obtain baseline BGLs of patients on their first admission. Hence, we thought that obtaining BGLs at the 1-, 6-, and 24-h follow-up would also contribute data to our study.

The literature on the development of hypoglycemia in childhood intoxications is mainly composed of older studies and case reports. For example, Calvey et al. showed that BGL declined by 6–15% for 3 h after propranolol injection into rabbits in their experimental study published in 1968 [25]. Kotler et al. reported on two adult cases of hypoglycemia after 40 and 80 mg of propranolol in 1966 [26]. In case

Table 5
Mean blood glucose levels according to time (t -test).

	All cases N = 80	Group 1 (case) N = 40	Group 2 (control) N = 40	t	p
0 h	103.6 ± 43 mg/dl	107.2 ± 46.3 mg/dl	100 ± 39.5 mg/dl	0.7	0.4
1 h	89.2 ± 25.5 mg/dl	86.3 ± 20.1 mg/dl	92.1 ± 30 mg/dl	1.02	<0.001
6 h	89.8 ± 28 mg/dl	88.6 ± 28.4 mg/dl	91 ± 28 mg/dl	0.3	0.7
24 h	107.2 ± 50.3 mg/dl	86.5 ± 23.7 mg/dl	127.8 ± 60.7 mg/dl	4	<0.001

Table 6

Distribution of cases with hypoglycemic levels in Group1 according to beta-blocker agents.

	Metoprolol N = 2 (%)	Propranolol N = 6 (%)	Acebutolol N = 1 (%)	Bisoprolol N = 1 (%)	Sotalol N = 1 (%)	Total N (%)
0 h	–	1 (100%)	–	–	–	1 (100%)
1 h	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	–	–	3 (100%)
6 h	1 (25%)	2 (50%)	–	1 (25%)	–	4 (100%)
24 h	–	2 (66.6%)	–	–	1 (33.3%)	3 (100%)

Table 7

Glycemic status of the groups (chi-square analysis).

Hypoglycemia	All cases N = 17, 100%	Group 1 (Case) N = 11, 100%	Group 2 (control) N = 6, 100%	p
0 h	2, 11.7%	1, 9%	1, 16.7%	0.4
1 h	5, 29.4%	3, 27.3%	2, 33.3%	0.3
6 h	6, 35.3%	4, 36.4%	2, 33.3%	1
24 h	4, 23.5%	3, 27.3%	1, 16.7%	0.6
Hyperglycemia	N = 3, 100%	N = 2, 100%	N = 1, 100%	
0 h	3, 100%	2, 100%	1, 100%	0.5
1 h	–	–	–	
6 h	–	–	–	
24 h	–	–	–	

Table 8

Blood glucose levels in Group 1 according to beta-blocker agents: mean values (ANOVA).

Glucose levels (mg/dl)	Metoprolol	Propranolol	Atenolol	Bisoprolol	Betaxolo	Acebutolol	Sotalol	F	p
0 h	107.1 ± 36	90.1 ± 38	200 ± 69.3	114.7 ± 34	95.7 ± 27.1	92 ± 57.1	115	3.27	0.01
1 h	88.5 ± 14.4	83.2 ± 24.4	87.7 ± 11	81 ± 15	94.3 ± 20	85 ± 39.5	90	0.1	0.9
6 h	96.4 ± 31.7	76.6 ± 18.8	77.6 ± 18.5	80.1 ± 33.1	126.7 ± 10.2	100.5 ± 47.3	66	2.05	0.08
24 h	95.3 ± 21.9	76 ± 20.4	92.7 ± 36.1	96.3 ± 34.2	82.3 ± 13.3	96.5 ± 26.1	56	1.3	0.2

Table 9

Correlation between blood glucose levels and percentage of toxic doses (Pearson correlation).

Glucose levels (mg/dl)	Percentages of toxic doses	
	r	p
0 h	0.1	0.2
1 h	0.08	0.6
6 h	0.1	0.2
24 h	0.2	0.2

reports published in 1966, 1967, and 1971, the authors also mentioned hypoglycemia secondary to propranolol intake [27–29]. However, Brown et al. found no hypoglycemia even in the case of hunger in a propranolol intoxication rat model in their experimental study published in 1968 [30]. Similarly, in pediatric case reports, hypoglycemia was shown after BB intoxication. For example, a child with Down syndrome whose BGL was 0 mg/dl after propranolol and hydrochlorothiazide intake developed hypotension and did not respond to resuscitation [8]. In another case report, a 20-month-old infant (12 kg) and the 3-year-old sister (14.5 kg) without a previously known carbohydrate metabolism disorder similarly received a total of 150 mg propranolol, and their BGL measured 14 mg/dl and 50 mg/dl, respectively [31]. In another case report, a 4-year-old boy with renovascular hypertension and hypoplastic abdominal aorta was given long-term hydrochlorothiazide and propranolol (180 mg/day) treatment, and his BGL was 34 mg/dl on admission for hypoglycemic seizure. Belson et al. evaluated 378 cases of BB intoxication in patients under 7 years old. They reported that the majority of the patients were discharged without any problem at the end of the follow-up. In a few cases, bradycardia and low blood pressure occurred, but these resolved with supportive treatment. No cases of hypoglycemia or permanent sequelae were reported [32]. In another study that

examined the effects of BBs, by Gillette et al. found no case of hypoglycemia in 64 children [33].

Lionte et al. investigated the risk of hypoglycemia in different intoxication scenarios. In the retrospective part of the study, they found 4005 cases with a possible hypoglycemia risk, and they reported that 23% of these cases had BB intoxication. In the prospective part of the study, they reported that 11.79% of 1034 cases had BB intoxication. They found that hypoglycemia developed in 23 patients in the retrospective study and six patients in the prospective study, but there was only one case of death due to hypoglycemia [34].

In our study, hypoglycemia developed in 11 (27.5%) out of 40 patients receiving BB. However, this hypoglycemia was not resistant to treatment, and there was no case of exitus. The hypoglycemia rate was higher than in the control group. The small number of cases may have prevented a statistically significant result. Hypoglycemia was observed in six (15%) of 40 patients in Group 2. We did not expect hypoglycemia in SSRI intoxications. Hypoglycemia in these cases may be caused by another underlying condition. For example, these hospitalized patients may be inadequately nourished. Even if they are fed enough, treatments used in the intoxications such as gastric lavage or activated charcoal may have reduced the absorption of food. Perhaps in these cases, there may be a metabolic disease that has not been diagnosed yet. In brief, there may be another etiologic factor causing hypoglycemia.

Each of the BB drugs corresponds to a different value in milligrams of toxic dose. Besides, the toxic effect will increase as the dose increases [2,3]. Therefore, the term “toxic dose percentage” as we define it shows the quantity of exposed drug taken in relation to the determined toxic dose. For example, 1 mg/kg of propranolol has no toxic effects, but 20 mg/kg of the same drug can cause cardiovascular collapse [35,36]. We questioned whether there is a relationship between the increase in percentage of toxic doses and the decrease

in BGLs. However, we could not detect such a relationship from the results of our study.

Most of the cases of hypoglycemia in the literature involved poisoning with propranolol. The reason for this is that propranolol is more lipophilic, and thus it can pass easily through membranes and affect more receptors due to non-selective receptor blockage [8]. In our study, propranolol accounted for 54.5% of hypoglycemic cases in Group 1 and ranked sixth in terms of toxic dose percentages. Besides, when we compared the drug groups and the means of BGLs, the lowest mean BGL was seen in patients receiving propranolol at all time intervals in Group 1 (the difference was only significant at 0 h). However, these values did not reach the level of hypoglycemia. When we examined the cases of hypoglycemia developing according to the time intervals, the highest number of cases with hypoglycemia in each period was among patients who had taken propranolol. This result supports the findings in the literature that hypoglycemia occurs mostly in poisonings with propranolol. In our study, the lipophilicity of other BBs was not as great, supporting the same result. Besides, in many publications, hypoglycemia is observed more frequently in patients taking therapeutic doses of BB due to chronic diseases, except for cases of poisoning. Malnutrition and growth retardation result from low-calorie intake and facilitate hypoglycemia [15,37,38]. Our study group consisted of healthy individuals who did not have chronic diseases, and thus hypoglycemia may have been observed to a lesser extent because they had normal nutritional status.

5. Conclusion

Our study showed that the BGLs of the patients receiving BB may be lower, but these values were not statistically significant. However, all cases of intoxication should be monitored closely for BGLs. The limitation of our study was that we obtained BGLs at the time of the first presentation. However, after each poisoning, the time taken to access the emergency department varies. To ensure standardization, we accepted the moment of access as the zero hour. In addition, patient factors in both the case group and the control group (last feeding time, gastric lavage and/or activated charcoal treatments in the emergency room) may affect the BGLs. This is another limiting factor of this study. We believe that repeating our study in a wider patient population using pre-hospital values and a more diverse drug group will contribute to the literature; nevertheless, our study is still unique in the field of childhood beta-blocker intoxications.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- [1] Yorulmaz A, Akbulut H, Yahya I, et al. Retrospective evaluation of patients admitted to the pediatric emergency department with intoxication. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2017;4:96–103.
- [2] Khudair IF, Jassim Z, Hanssens Y, et al. Characteristics and determinants of adult patients with acute poisoning attending the accident and emergency department of a teaching hospital in Qatar. *Hum Exp Toxicol* 2013;32:921–9.
- [3] Bucak HI, Turgut M, Tumgor G, et al. Evaluation of childhood drug poisoning between the years of 2006–2010 in a tertiary hospital in the Cukurova Region. *Turk J Pediatr Diseases* 2015;2:124–30.
- [4] Watson WA, Litovitz TL, Rodgers Jr GC, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2004;23:589–666.
- [5] Artman M, Grayson M, Boerth RC. Propranolol in children: safety-toxicity. *Pediatrics* 1982;70:30–1.
- [6] Veltri JC, Litovitz TL. 1983 annual report of the American Association of Poison Control Centers national data collection system. *Am J Emerg Med* 1984;2:420–43.
- [7] Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena Jr LR, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)* 2006;45:815–917 2007.
- [8] Love JN, Sikka N. Are 1–2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2004;26:309–14.
- [9] Love JN, Elshami J. Cardiovascular depression resulting from atenolol intoxication. *Eur J Emerg Med* 2002;9:111–4.
- [10] Buscher R, Herrmann V, Insel PA. Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition of clinical importance. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:94–9.
- [11] Frishman W, Jacob H, Eisenberg E, et al. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 8. Self poisoning with beta-adrenoceptor blocking agents: recognition and management. *Am Heart J* 1979;98:798–811.
- [12] Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272–9.
- [13] Abramson EA, Arky RA, Woeber KA. Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia. *Lancet* 1966;2:1386–8.
- [14] Deacon SP, Barnett D. Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976;2:272–3.
- [15] Kallen RJ, Mohler JH, Lin HL. Hypoglycemia: complication of treatment of hypertension with propranolol. *Clin Pediatr* 1980;19:567–8.
- [16] Love JN, Howell JM, Litovitz TL, et al. Acute beta-blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:275–81.
- [17] Love JN, Litovitz TL, Howell JM, et al. Characterization of fatal beta-blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:353–9.
- [18] Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015;166:1520.–5.e1.
- [19] Bartlett D. Confusion, somnolence, seizures, tachycardia? Question drug-induced hypoglycemia. *J Emerg Nurs* 2005;31:206–8.
- [20] Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemia hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018;19(27):155–77 Suppl.
- [21] Deeg MA, Lipkin EW. Hypoglycaemia associated with the use of fluoxetine. *West J Med* 1996;164:262–3.
- [22] Pollak PT, Mukherjee SD, Fraser AD. Sertraline-induced hypoglycemia. *Ann Pharmacother* 2001;35:1371–4.
- [23] Duncan RA, Armstrong P, Paterson B. Severe hypoglycaemia in citalopram overdose. *Eur J Emerg Med* 2008;15:234–5.
- [24] Vucinić S, Joković D, Jovanović D, et al. Factors influencing the degree and outcome of acute beta-blockers poisoning. *Vojnosanit Pregl* 2000;57:619–23.
- [25] Calvey TN, Summerill RA. The effect of adrenergic blocking agents on plasma glucose in rabbits. *Eur J Pharmacol* 1968;4:47–50.
- [26] Kotler MN, Berman L, Rubenstein AH. Hypoglycaemia precipitated by propranolol. *Lancet* 1966;2:1389–90.
- [27] Kosinski EJ, Stein N, Malindzak Jr GS, et al. Glucagon and propranolol (Inderal) toxicity. *N Engl J Med* 1971;285:1325.
- [28] Mackintosh TF. Propranolol and hypoglycaemia. *Lancet* 1967;1:104–5.
- [29] Rabkin R, Stables DP, Levin NW, et al. The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1966;18:370–83.
- [30] Brown JH, Riggilo DA. Effect of sotalol (MJ 1999) and propranolol on insulin-induced hypoglycemia in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968;127:1158–60.
- [31] Hesse B, Pedersen JT. Hypoglycaemia after propranolol in children. *Acta Med Scand* 1973;193:551–2.
- [32] Belson MG, Sullivan K, Geller RJ. Beta-adrenergic antagonist exposures in children. *Vet Hum Toxicol* 2001;43:361–5.
- [33] Gillette P, Garson Jr A, Eterovic E, et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr* 1978;92:141–4.
- [34] Lione C, Sorodoc L, Laba V. Toxic-induced hypoglycemia in clinical practice. *Rom J Intern Med* 2004;42:447–55.
- [35] Hegenbarth MA. And the American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Preparing for pediatric emergencies: drugs to consider. *Pediatrics* 2008;121:433–43.
- [36] Buiumsohn A, Eisenberg ES, Jacob H, et al. Seizures and intraventricular conduction defect in propranolol poisoning. A report of two cases. *Ann Intern Med* 1979;91:860–2.
- [37] McBride JT, McBride MC, Viles PH. Hypoglycemia associated with propranolol. *Pediatrics* 1973;51:1085–7.
- [38] Feller JM. The danger of hypoglycaemia with the use of propranolol. *Med J Aust* 1973;2:92.
- [39] Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1828–35.



The power of the Web of Science™ on your mobile device, wherever inspiration strikes.

[Dismiss](#)[Learn More](#)

Already have a manuscript?

Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!

[Find a Match](#)

Filters

[Clear All](#)

Web of Science Coverage

Open Access

Category

Country / Region

Language

Frequency

Journal Citation Reports

Refine Your Search Results

[Search](#)

Sort By: Relevancy



Search Results

Found 1,596 results (Page 1)

[Share These Results](#)

Exact Match Found

ARCHIVES DE PEDIATRIE

Publisher: ELSEVIER FRANCE-EDITIONS
SCIENTIFIQUES MEDICALES ELSEVIER
, 65 RUE CAMILLE DESMOULINS,
CS50083, ISSY-LES-MOULINEAUX,
FRANCE, 92442

ISSN / eISSN: 0929-693X / 1769-664X

Web of Science Core Collection: **Science Citation Index Expanded**

Additional Web of Science Indexes: **Biological Abstracts | BIOSIS Previews | Current Contents Clinical Medicine | Essential Science Indicators**

[Share This Journal](#)[View profile page](#)

* Requires free login.

Feedback



In which cases of beta-blocker intoxication in childhood, does hypoglycemia develop more easily?

Gamze Gökalp¹, Tuğçe Nalbant¹, Emel Berksoy², Şefika Bardak², Şule Demir², Gülşah Demir², Pelin Elibol², Alper Çiçek², Yüksel Bıçlıoğlu²

¹Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency, Medicine Faculty of İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Turkey

²Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Received: February 08, 2022 Accepted: February 17, 2022 Published online: March 18, 2022

ABSTRACT

Objectives: In this study, we aimed to investigate factors which could facilitate the identification of hypoglycemia in beta-blocker (BB) intoxication cases.

Patients and methods: Between November 2020 and November 2021, a total of 136 patients (53 males, 83 females; mean age: 11.6±5.7 years; range, 2 to 17 years) who were admitted to the emergency department with BB poisoning were included in the study. The data on the cases were taken from the hospital's automation system.

Results: The mean systolic blood pressure (SBP) was 86.2±12 mmHg, the mean heart rate (HR) was 72.9±12.2 bpm, and the mean blood glucose level (BGL) was 104.4±42.8 mg/dL. When the relationship between the HR, SBP, and BGL of the cases was examined, there was a poor positive correlation between BGL and HR ($r=0.32$, $p<0.01$). No linear correlation was detected between BGL and SBP or between BGL and toxic dose percentage ($r=0.23$, $p=0.06$ and $r=0.16$, $p=0.05$). A very strong negative correlation was found between the percentage of toxic dose and SBP, and between the toxic dose percentage and HR ($r=-0.90$, $p<0.01$ and $r=-0.76$, $p=0.04$). There was a weak positive correlation between HR and SBP ($r=0.42$, $p=0.09$).

Conclusion: We found a correlation between the decrease in HR and the decrease in BGL. Younger age, female sex, and high dose of the drug facilitated the development of hypoglycemia.

Keywords: Beta-blocker poisoning, hypoglycemia, pediatric emergency.

Poisoning is one of the most preventable causes of child fatalities, and in the United States (US), approximately 1.5 million children are admitted to emergency departments each year due to poisoning.^[1] Drugs and corrosive substances are the two largest causes of poisoning worldwide, drugs that affect the central nervous system and cardiovascular system (CVS) constitute the largest number of poisoning cases, and poisoning with beta-blockers (BBs) is particularly common.^[1-3] According to the 2004 Toxic Exposure Surveillance System Report, in the US, there were 4,077 BB intoxication case admissions among children under the age of six years old.^[4]

In BB poisoning cases, cardiovascular effects (bradycardia, hypotension, myocardial depression, and cardiogenic shock), mental status change, seizure, hypoglycemia, and bronchospasm may occur.^[5-7] Beta-blocker poisoning have become more common due to overuse of BBs. These medications are used to treat many diseases, including hypertension, ischemic heart

disease, thyrotoxicosis, tremors, portal hypertension, migraine headaches, aortic dissection, arrhythmia, and heart failure. Therefore, this situation makes them easily accessible for children.^[8] Cardiovascular effects determine the prognosis.^[8-12] The development of hypoglycemia is another clinical condition that is commonly associated with BB intoxication. The development of hypoglycemia is frequently mentioned in the literature; however, this information is mostly based on old case reports and is not very common in daily practice. The mechanisms associated with the development of hypoglycemia depend on inhibiting

Corresponding author: Gamze Gökalp, MD. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 35620 Çiğli, İzmir, Türkiye. Tel: +90 505 - 216 88 14 e-mail: drgamzegokalp@gmail.com

Citation:

Gökalp G, Nalbant T, Berksoy E, Bardak Ş, Demir Ş, Demir G, Elibol P, Çiçek A, Bıçlıoğlu Y. In which cases of beta-blocker intoxication in childhood, does hypoglycemia develop more easily?. *Cardiovasc Surg Int* 2022;9(1):43-50.

glycogenolysis and gluconeogenesis, which reduces glucose production.^[13] Therefore, blood glucose level (BGL) monitoring is vital in BB poisoning cases.

Hypoglycemia is typically defined as a BGL below 60 mg/dL in the presence of symptoms (e.g., sweating, tremor, tachycardia, hunger, lethargy, confusion, irritability, and seizure) or a BGL below 50 mg/dL in the absence of symptoms.^[14]

In the literature, there is no study indicating which BB poisoning cases develop into hypoglycemia more frequently. The primary objective of this study was to investigate which characteristics in patients with BB intoxication might be predictive factors for the development of hypoglycemia. The secondary objective was to determine how cardiovascular findings (e.g., heart rate [HR] and systolic blood pressure [SBP]), the main determinants of mortality, were affected in BB poisoning cases.

PATIENTS AND METHODS

This single-center, retrospective, cross-sectional, observational study was conducted at Pediatric Emergency Clinic of Izmir Tepecik Training and Research Hospital Pediatric Poisoning Center between November 2020 and November 2021. Patients aged between 0 and 18 years who were admitted to the emergency department with BB poisoning were included in the study. Patients with a disease affecting the CVS or altering glucose metabolism and those who used drugs that affect these systems were excluded from the study. Finally, a total of 136 patients (53 males, 83 females; mean age: 11.6±5.7 years; range, 2 to 17 years) were included. A written informed consent was obtained from all parents and/or legal guardians of the patients.

The study protocol was approved by the Izmir Katip Çelebi University Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board Ethics Committee (date/no: 2020-GOKAE-0062). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The data were obtained from the hospital's automation system. After examining the characteristics of each case, such as age, sex, and the type of drug that they ingested, the HR, SBP, and BGL measurements of the cases were noted. While the independent variable of this study was BGL, its dependent variables were age, sex, HR, and SBP. Cases were categorized as normocardic and bradycardic, considering normal values of HR according to age.^[15,16] Cases were also categorized as normotensive or hypotensive, considering the normal values of SBP according to age.^[15,16] Cases were evaluated as hypoglycemic when BGLs were below 60 mg/dL and normoglycemic when BGLs were 60 mg/dL or higher.^[17] The amount of BB received by the cases was rated according to the specific toxic dose of each drug. The percentage of exposure was calculated one by one according to how much of the toxic dose was exposed. This value is termed as the "percentage of toxic dose" (PTD), and the table below lists the accepted toxic doses of the drugs (Table 1).

Statistical analysis

When the acceptable margin of error was set at 1.5%, a minimal sample size at 80% power was determined to be 108 cases. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS version 22.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed in mean ± standard deviation (SD) or median (min-max), while categorical variables were expressed in number and

Table 1
Toxic doses and half-lives of some beta-blocker agents for childhood^[27]

Beta-blockers	Toxic dose	Half-life (hours)
Metoprolol (mg/kg)	2.5	4-20
Propranolol (mg/kg)	4	3-4
Atenolol (mg/kg)	2	6-9
Bisoprolol (mg/kg)	10	9-12
Betaxolol (mg) (for adults)	20	14-24
Acebutolol (mg/kg)	12	3-4
Sotalol (mg/kg)	4-10	12

Table 2

Age and sex characteristics of groups and beta-blocker drugs to which they were exposed

	n	%	Mean±SD	Min-Max
Age (year)			11.6±5.7	2-17
Sex				
Female	83	61		
Male	53	39		
Drugs exposed to				
Metoprolol	39	28.7		
Propranolol	49	36		
Atenolol	11	8.1		
Bisoprolol	12	8.8		
Betaxolol	13	9.6		
Acebutolol	8	5.9		
Sotalol	4	2.9		

SD: Standard deviation.

frequency. The chi-square test was used to compare categorical data, and the Fisher exact test was used when the chi-square assumptions could not be provided. The t-test was applied to compare numerical variables. The Pearson correlation analysis was carried out to investigate the relationships between numerical variables. Logistic regression modelling was performed to predict the risk factors for the development of hypoglycemia; the forward

stepwise technique was used. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The BB drug patients were exposed to were propranolol (36%), metoprolol (28.7%), betaxolol (9.6%), bisoprolol (8.1%), acebutolol (5.9%), and sotalol (2.9%). The mean SBP was 86.2±12 (range, 57 to 140) mmHg, the mean HR was 72.9±12.2 (range, 56 to 110) bpm, and the mean BGL was 104.4±42.8 (range, 42 to 200) mg/dL (Table 2).

Based on the mean values of the SBP, HR, and BGL of female and male cases at the time of admission, the mean SBP of females was 85.3±8.6 mmHg, the mean HR was 75.5±13.1 bpm, and the mean BGL was 89.7±20.4 mg/dL. Among males, the mean SBP was 87.7±15 mmHg, the mean HR was 68.5±8.9 bpm, and the mean BGL was 127.5±56.7 mg/dL (*p*=0.03, *p*=0.04, *p*<0.01, respectively) (Table 3). The calculated PTD in male cases was significantly higher than in female cases (*p*=0.01).

Considering the normal values of the patients according to their age, their blood pressure values were hypotensive or not one by one. Accordingly, 57 (41.9%) cases were hypotensive and 79 (58.1%) cases were normotensive. Seven (12.3%) cases in the

Table 3

Distribution of heart rate, systolic blood pressure, and blood sugar levels by age and sex

	Female (n=83)		Male (n=53)		<i>p</i>	<i>t</i>
	Mean±SD		Mean±SD			
Systolic blood pressure (mmHg)	85.3±8.6		87.7±15		0.03	1.6
Heart rate (/min)	75.5±13.1		68.5±8.9		0.01	4.2
Blood glucose level (mg/dL)	89.7±20.4		127.5±56.7		<0.01	5.5
Percentage of toxic dose (%)	161.9±47		171.1±67.3		0.01	-0.9
	≤6 years (n=48)		>6 years (n=88)		<i>p</i>	<i>t</i>
	Mean±SD		Mean±SD	Min-Max		
Systolic blood pressure (mmHg)	84.6±8.6		87.1±13.4		0.04	1.1
Heart rate (/min)	78.6±14		69.8±9.1		<0.01	4.8
Blood glucose level (mg/dL)	79.3±18.4		118.2±46		<0.01	5.6
Percentage of toxic dose (%)	155.1±2.1		171.1±32		0.7	-1.6
Blood glucose level (mg/dL) (whole group)	104.4±42.8		49-200			
Heart rate (/min) (whole group)	72.9±12.2		56-110			
Sistolik blood pressure- (mmHg) (whole group)	86.2±12		57-140			

SD: Standard deviation.

Table 4
Distribution of bradycardia and hypotension status of cases in groups by age and sex

	Hypotensive cases (n=57), (100%)		Normotensive cases (n=79), (100%)		<i>p</i>	Bradycardic cases (n=41), (100%)		Normocardic cases (n=95), (100%)		<i>p</i>
	n	%	n	%		n	%	n	%	
≤6 years (n=48)	7	12.3	41	51.9	<0.01	24	58.5	24	25.2	<0.01
>6 years (n=88)	50	87.7	38	48.1		17	41.5	71	74.7	
Female (n=83)	26	45.6	57	72.2	0.03	25	61	58	61.1	0.5
Male (n=53)	31	54.4	22	27.8		16	39	37	38.9	

hypotensive group were under the age of six, and 26 (45.6%) cases in the hypotensive group were female. Forty-one (51.9%) cases in the normotensive group were under the age of six, and 57 (72.2%) cases in the normotensive group were girls. Although the mean SBP was higher in the cases over six years old, the number and rate of individuals exceeding the hypotension limit were found to be significantly higher in the cases over six years old (Table 4). The mean of the PTD was determined to be higher in the cases older than six years than in the younger cases ($p=0.7$).

The cases were evaluated according to the normal values for their ages, whether the patients were bradycardic or not. Accordingly, bradycardia was detected in 41 (30%) cases. Twenty-four (58.5%) of these 41 cases were under the age of 6 and 25 (61%) cases were girls. While the mean HR value was higher in patients younger than six years, the rate of bradycardia was significantly lower. No relationship was found between bradycardia and sex (Table 4).

When bradycardia status and hypotensive status were compared, normal SBP (78%) was found to be significantly higher in the bradycardic group. Hypotension was detected in 51.6% of those with normal HR. Eight cases were found to be both

bradycardic and hypotensive (5.8% of the whole group). The rate of normal HR (86%) was significantly higher in the hypotensive group ($p=0.01$) (Table 5).

When the relationship between the HRs, SBPs, and BGLs of the cases was examined, a positive poor correlation was found between BGL and HR ($r=0.32$, $p<0.01$). No linear correlation was found between BGL and SBP or between BGL and PTD ($r=0.23$, $p=0.06$ and $r=0.16$, $p=0.05$). A very strong negative correlation was found between PTD-SBP and PTD-HR ($r=-0.90$, $p<0.01$ and $r=-0.76$, $p=0.04$). A positive poor correlation was found between HR and SBP ($r=0.42$, $p=0.09$) (Table 6).

Hypoglycemia was detected in 11 cases (8.1% of the whole group). Five of these cases received acebutolol, three received metoprolol, and three received propranolol. When these cases were examined, the rate of bradycardia in hypoglycemic cases was found to be significantly lower (9.8%) than the rate of bradycardia in normoglycemics ($p=0.01$). The hypotension rate in hypoglycemic cases was found to be significantly lower (7%) than in normoglycemics ($p=0.03$) (Table 7).

We used the parameters of age, sex, PTD, SBP, and HR levels that had significant values in the binary analyses for the logistic regression model to examine

Table 5
Relationship between bradycardia and hypotension status of the cases in the group

	Normocardic cases		Bradycardic cases		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Normotensive cases	46	48.2	33	78	0.01
Hypotensive cases	49	51.6	8	22	
Total	95	100	41	100	

Table 6

Correlation analysis between heart rate, systolic blood pressure, and blood sugar levels

	R	<i>p</i>
BGL-HR	0.32	<0.01
BGL-SBP	0.23	0.06
BGL-PTD	0.16	0.05
PTD-SBP	-0.90	<0.01
PTD-HR	-0.76	0.04
HR-SBP	-0.42	0.09

BGL: Blood glucose level; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; PTD: Percentage of toxic dose.

the factors that may cause hypoglycemia. According to the results of this model, being younger than six years increased the development of hypoglycemia by 2.99 folds, by 3.6 folds, and an increase in PTD increased the development of hypoglycemia by 1.04 folds (Table 8).

In our study, none of the cases died due to either cardiovascular causes or hypoglycemia.

DISCUSSION

The primary objective of our study was to determine the predictive factors for the development of hypoglycemia in cases with BB intoxication. We found a correlation between decreased HR and decreased BGL. In addition, younger age, female sex, and a higher dose of the drug taken facilitated the development of hypoglycemia. However, bradycardia and hypotension were not seen more frequently in cases with hypoglycemia.

The secondary objective of our study was to determine how HR and SBP were affected in cases with BB intoxication. In male cases, while the mean HR was lower, the mean SBP was higher than the female cases. Additionally, the mean HR was lower in those older than six years, while the mean SBP was higher. As the amount of medication taken increased, the mean HR and SBP decreased.

Among the consequences that occur in cases of BB intoxication, those related to the CVS are the most important. Morbidity is dependent on bradycardia

Table 7

Relationship between hypoglycemia-bradycardia and hypoglycemia-hypotension

	Normoglycemic cases		Hypoglycemic cases		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Normocardic cases	88	70.4	7	63.6	0.01
Bradycardic cases	37	29.6	4	36.4	
Total	125	100	11	100	
Normotensive cases	72	57.6	7	63.6	0.03
Hypotensive cases	53	42.4	4	36.4	
Total	125	100	11	100	

Table 8

Logistic regression model created for the development of hypoglycemia

	B	S.E.	OR	95% CI for Exp B	<i>p</i>
Age	1.09	0.36	2.99	1.4-6.06	0.02
Sex	12.7	4.3	3.6	7.06-18.5	0.03
Percentage of toxic dose	0.04	0.19	1.04	1.02-1.08	0.04
Systolic blood pressure	-0.5	0.92	0.55	0.09-3.4	0.5
Heart rate	0.8	1.1	2.33	0.2-20	0.4
Constant	-19.9	6.1	0.1	0.2-20	0.01

-2 loglikelihood=44,496.

and/or hypotension. One of the studies on this subject was conducted by Love et al.^[10] In this study, 280 BB poisoning cases were examined, and cardiotoxicity was found in 41 (15%) cases. Four (1.4%) of these 41 cases died, and these cases were additionally exposed to a different drug. In our study, no exitus cases were detected. The reason for this may be that those who used another drug were excluded from our study. Similarly, in a study conducted by Belson et al.,^[18] BB-linked cardiotoxicity was found in 1.6% of the cases. This low rate of cardiotoxicity can be explained by how, in this study, 83% of the cases came from exposure to only a single tablet. In this study group, 272 of 280 patients were discharged without any problems, four were reported to have minor and four to have moderate effects. In childhood, BB agents are considered toxic, even for those taking a single tablet. It is undeniable that the toxicity potential increases if the number of drugs increases. In a study by Langemeijer et al.,^[19] myocardial depression increased as the dose of BB increased. In our study, the term PTD was developed to calculate how much the drug taken exceeds the determined dose, how much the HR increases, and how much the SBP decreases at that rate.

In our previous study, our team compared the BGLs of patients who received BB with those of patients who took a selective serotonin receptor inhibitor (SSRI).^[20] The purpose of using SSRIs was that these drugs usually do not cause hypoglycemia. It was shown that BB intoxication decreased BGLs compared to other poisoning instances, but these values were not serious hypoglycemic events. Based on this result, in the current study, we attempted to examine which characteristics of patients with BB poisoning might be risk factors for the development of hypoglycemia. We found a correlation between the decrease in HR and BGL. In addition, we found that younger age, female sex, and a high dose of the drug used facilitated the development of hypoglycemia. However, since there is no similar study in the literature, we could not find an opportunity to compare our results.

According to BB poisoning cases in terms of age and sex, in a study conducted by Love et al.,^[4] 208 children with BB poisoning were examined and they found that 57% of the cases were under four years old and 57% of them were males.

In many studies about poisoning, boys are exposed to toxic agents at a younger age and girls in the

adolescent ages.^[21] According to a study conducted by Lauterbach et al.,^[22] 59% of 2,967 cases with BB poisoning were found to be female in the adult age group. In our study, 64.7% of the cases were over six years old and 61% of them were females. We believe that the reason for identifying such a high number of female cases is that we included adolescents in our study group.

According to the relationship between age and cardiac function, at younger ages, toxins are more destructive to cardiac functions.^[23] In our study, although the mean HR value was higher in patients younger than six years old, the rate of bradycardia was higher. This may be due to the increased sensitivity to bradycardia when the age gets younger. This is also why SBP is lower in those younger than six years old. However, the fact that the number of cases exceeding the hypotension limit is higher in those over six years of age can be explained by the higher amount of drugs taken in the older age group (where the percentage of the toxic dose is higher than in the younger ones). Besides, BB agents show their cardiac effects through β_1 -receptors first and they show vascular effects later.^[24]

When we investigated which BBs were seen most frequently in cases of BB poisoning, the most common three BBs were atenolol, metoprolol, and propranolol in Love et al.'s studies.^[4,6] Similarly, in our study, the most common poisoning agents were propranolol and metoprolol. Even in Love et al.'s^[10] study conducted in 2000, propranolol (43.2%) was found to be the most common BB, as in this study.

When we examine the pathological conditions that occur in cases poisoned with BB, Love et al.^[4] found that bradycardia was detected only in a two-year-old patient who received 50 mg of atenolol out of 208 children who were followed in their study, and this case was resolved without any treatment. In the same study, in one case, BGL was determined to be 55 mg/dL, and in other cases, hypoglycemia was not observed. In a study by Litovitz et al.,^[25] a seven-year-old girl presented with hypotension, hypoglycemia, aspiration, and asystole after propranolol intake.

In a study conducted by Eibs et al.,^[26] out of 49 children who received BBs, 30 (61.2%) had bradycardia and/or hypotension as CVS effects. In addition to CVS effects, hypoglycemia was observed in 12 children. Most of the cases that developed hypoglycemia received propranolol.

Similarly, 90 (66.1%) patients had cardiovascular effects (hypotension and/or bradycardia) in our study. There are publications in the literature showing that children who develop hypoglycemia are mostly exposed to agents with high lipophilicity, such as propranolol, or high membrane-stabilizing activity (MSA), such as acebutolol.^[9,10] In our study, cases who developed hypoglycemia were exposed to either high-MSA or high-liposolubility drugs, such as acebutolol, metoprolol, and propranolol.

In the literature, hypoglycemia associated with BB intoxication has been linked to prolonged fasting in non-diabetic cases.^[21] In our previous study, our team compared the BGLs of 40 cases who received BBs and 40 cases who received SSRIs. There was no low BGL at the time of the first admission in the BB group, but BGL was significantly lower at 1 and 24 h of follow-up than in the SSRI group.^[20] However, based on the cases that exceeded the hypoglycemia limit, there was no significant difference. These data suggest that, as in the literature, the low BGL might have been due to prolonged fasting, not drugs.

Based on the mortality of BB intoxication, Love et al.^[6] examined 10-year poison control service reports and did not see any deaths under the age of six in 19,388 cases of BB intoxication. In Langemeijer et al.'s^[20] study, they did not observe any exitus in the same age group. Similarly, there was no mortality in our study.

The limitation of our study is that the number of cases, particularly the number of cases developing hypoglycemia, is low. If there were more cases of hypoglycemia, it would be easier to evaluate risk factors. Our study was established with a retrospective design, as it aimed to investigate the risk factors of a result. However, in light of these data, in a prospective study in which patients with BB poisoning may have been monitored for a longer period, the late effects of BB may have been detected. Moreover, knowing the nutritional status of the cases and body mass indexes would contribute to eliminating the confounding factors that may cause hypoglycemia. However, our study would still contribute to the literature, since it is the first study of this subject focusing on childhood.

In conclusion, in our study, patients who were younger, who took a large amount of drugs, and whose HRs were lower were at a greater risk of developing hypoglycemia. Therefore, cases of BB poisoning with these characteristics should be monitored more closely for BGL.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

REFERENCES

1. Yorulmaz A, Akbulut H, Yahya İ, Aktaş R, Emiroğlu HH, Peru H. Çocuk acil servisine zehirlenme nedeni ile başvuran olguların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2017;4:96-103.
2. Khudair IF, Jassim Z, Hanssens Y, Alsaad WA. Characteristics and determinants of adult patients with acute poisoning attending the accident and emergency department of a teaching hospital in Qatar. *Hum Exp Toxicol* 2013;32:921-9.
3. Bucak İH, Turgut M, Tümgör G, Eynallı A. Çukurova bölgesinde üçüncü basamak bir hastanede 2006-2010 yılları arasında çocukluk çağı ilaç zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2015;2:124-30.
4. Love JN, Howell JM, Klein-Schwartz W, Litovitz TL. Lack of toxicity from pediatric beta-blocker exposures. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:341-6.
5. Veltri JC, Litovitz TL. 1983 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med* 1984;2:420-43.
6. Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: A review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:353-9.
7. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green J, Rumack BH, Heard SE. 2006 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:815-917.
8. Artman M, Grayson M, Boerth RC. Propranolol in children: Safety-toxicity. *Pediatrics* 1982;70:30-1.
9. Samuels TL, Uncles DR, Willers JW, Monteiro R, Halloran C. Logging the potential for intravenous lipid emulsion in propranolol and other lipophilic drug overdoses. *Anaesthesia* 2011;66:221-2.
10. Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: Factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:275-81.
11. Reith DM, Dawson AH, Epid D, Whyte IM, Buckley NA, Sayer GP. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:273-8.
12. Love JN. Beta blocker toxicity after overdose: when do symptoms develop in adults? *J Emerg Med* 1994;6:799-802.
13. Abramson EA, Arky RA, Woeber KA. Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia. *Lancet* 1966;2:1386-8.

14. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-9.
15. Craig-Brangan KJ, Day MP. Update: 2017/2018 AHA BLS, ACLS, and PALS guidelines. *Nursing* 2019;49:46-9.
16. Söğütlü Y, Biçer S. Çocuklarda ileri yaşam desteği konusundaki son öneriler: Amerikan Kalp Cemiyeti 2015 rehberindeki güncellemelerin incelenmesi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2016;3:110-20.
17. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:155-77.
18. Belson MG, Sullivan K, Geller RJ. Beta-adrenergic antagonist exposures in children. *Vet Hum Toxicol* 2001;43:361-5.
19. Langemeijer JJ, de Wildt DJ, de Groot G, Sangster B. Intoxication with beta-sympatholytics. *Neth J Med* 1992;40:308-15.
20. Gokalp G, Nalbant T, Berksoy E, Bardak S, Demir G, Demir S, et al. Is hypoglycemia really observed in pediatric beta-blocker intoxications? A case-control study. *Arch Pediatr* 2022;29:56-60.
21. Gokalp G. Evaluation of poisoning cases admitted to pediatric emergency department. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2019;6:109-14.
22. Lauterbach M, Solak E, Kaes J, Wiechelt J, Von Mach MA, Weilemann LS. Epidemiology of hydrogen phosphide exposures in humans reported to the poison center in Mainz, Germany, 1983-2003. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:575-81.
23. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004;12:240-61.
24. Vucinić S, Joksović D, Jovanović D, Vucinić Z, Todorović V. Factors influencing the degree and outcome of acute beta-blockers poisoning. *Vojnosanit Pregl* 2000;57:619-23.
25. Litovitz TL, Schmitz BF, Matyunas N, Martin TG. 1987 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med* 1988;6:479-515.
26. Eibs HG, Oberdisse U, Brambach U. Intoxication with beta-receptor blockers (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1982;107:1139-43. German.
27. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1828-35.

[Home](#) | [Aims & Scope](#) | [Editors](#) | [Instructions to Authors](#) | [Contact](#)


Num: 3 Vol: 11 Year: 2024

[Current Issue](#)[Ahead of print](#)[Archive](#)[Search](#)[Most Popular](#)[Download Articles](#) [Read Articles](#)

A rare location for cardiac ...

Comparison of the sternal wi ...

Isolated insufficiency of th ...

Acute massive pulmonary embo ...

Giant asymptomatic pulmonary ...

Aortic coarctation and desce ...

Esophagitis and gastritis ar ...

Surgical treatment of an iso ...

Comparison of conventional e ...

Removal of a missed guide wi ...

[View All](#)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.


[Submit an Article / Manuscript Review](#)


Cardiovascular Surgery and Interventions

Reduction in lung injury in an experimental ischemia-reperfusion model with tranexamic acid: A biochemical and histopathological assessment. ECVSI , 2024 , 11
Muhammet Fethi Sağlam, Zerrin Pulathan, Süleyman Caner Karahan, Esin Yuluğ
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1693

Aortic remodeling following elective endovascular aortic repair. ECVSI , 2024 , 11
Ferit Çetinkaya, Mehmet Ali Türkçü, Bahadır Aytekin, Ertekin Utku Ünal, Hakkı Zafer İçcan
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1682

Relationship between sacroiliitis and tricuspid annular plane systolic excursion in patients with ankylosing spondylitis. ECVSI , 2024 , 11
Osman Cure, Elif Ergül, Mustafa Cetin, Kadir İkikilic, Bayram Kizilkaya
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1670

Investigation of atrioventricular block and inflammation interaction versatility and cardiac pacemakers' effects on this versatility. ECVSI , 2024 , 11
Onur Akhan, Ersin Yildirim, Suleyman Kursad Ozel, Ege Alp Dagdeviren, Tuncay Guzel, Mehmet Kis
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1716

A practical predictor for postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery bypass graft surgery: P-wave peak time in lead-V1. ECVSI , 2024 , 11
İlhan Koyuncu, Emin Koyun
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1714

Relationship between prognostic nutritional index and contrast-induced nephropathy in patients presenting with acute coronary syndrome. ECVSI , 2024 , 11
Yusuf Demir
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1721

Comparison of inflammatory biomarkers between peripheral artery disease patients and healthy individuals. ECVSI , 2024 , 11
Ahmet Deniz Kaya, Esma Nur Metin Kaya, İhsan Alur
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1694

Aortic angle in predicting aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. ECVSI , 2024 , 11
Tolga Onuk, Fuat Polat, Barış Yaylak
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1647

Effectiveness of remote endarterectomy in superficial femoral artery occlusion. ECVSI , 2024 , 11
Burak Koçak, Bülent Mert, Sinan Güzel, Kamil Boyacıoğlu
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1711

The fate of mitral homograft valve prosthesis implanted in tricuspid position. ECVSI , 2024 , 11
Mahsati Akhundova, Osman Nuri Tuncer, Serkan Ertugay, Yüksel Atay, Anıl Ziya Apaydın
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1738

An interesting case of refractory hypotension and noncardiogenic pulmonary edema after amlodipine overdose. ECVSI , 2024 , 11
İhsan Alur, Gökhan Peker, Taner Taşyüz, Ahmet Deniz Kaya, Osman Kaya
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1717

Could hybrid treatments be an option for abdominal aortic pseudoaneurysms?. ECVSI , 2024 , 11
Ertürk Karaagac, Hasan İner, Hidayet Onur Selcuk, Muhammed Cagri Yalcin, Levent Yılık
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1730

[Submit an Article / Manuscript Review](#)

Societies



Turkish Society of
Cardiovascular Surgery

Related Journals



Turkish Journal of
Thoracic and
Cardiovascular Surgery





Comment on "Analysis of incorrect referrals to the cardiovascular surgery outpatient clinic". ECVSI , 2024 , 11
 Muhammet Hüseyin Erkan
 DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1746



Response to Letter to the Editor: "Analysis of incorrect referrals to the cardiovascular surgery outpatient clinic". ECVSI , 2024 , 11
 Ömer Faruk Rahman, Fevzi Ayyıldız
 DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.53697





[Home](#) [Aims & Scope](#) [Editors](#) [Instructions to Authors](#) [Contact](#)



Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system

Gamze Gökalp^{1,2} , Orhan Şahin¹ , Nil Hocaoglu¹ , Şule Kalkan¹ 

¹Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylül University, School of Medicine, İzmir, Turkey

²Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Turkey

Received: December 25, 2020 Accepted: January 13, 2021 Published online: March 29, 2021

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the demographic characteristics, maternal and neonatal outcomes of pregnant women receiving cardiovascular medications (CVMs) during pregnancy and admitted to the Teratogenicity Information Service (TIS).

Patients and methods: In this descriptive, cross-sectional, retrospective study, a total of 47 pregnant women (mean age: 34.0±5.5 years; range, 19 to 41 years) who were admitted to the TIS of Dokuz Eylül University were included between January 2014 and December 2016. Demographic characteristics, types of the CVMs, concomitant medication and/or substance use, medical and obstetric histories of cases, and maternal and neonatal outcomes were evaluated.

Results: The most commonly used drugs were beta-receptor antagonists. The mean gestational age at the time of delivery was 35.9±8.2 weeks and 42 infants (89.4%) were healthy. Five pregnancies (10.6%) ended in miscarriage or elective termination. No malformation was found in healthy live newborns.

Conclusion: The use of CVMs during pregnancy remains as a challenging issue, as their potential effects on the developing fetus are not fully known. Based on these study results, it is difficult to determine safety of CVMs during pregnancy and establish a causal relationship between maternal/neonatal outcomes and CVMs exposure.

Keywords: Cardiovascular system medicines, maternal and neonatal outcomes, pregnancy.

The use of medications during pregnancy is a common problem across the globe. In 80% of all pregnancies, prescription or non-prescription medications are used.^[1] It has been estimated that malformation affects one to three in every hundred babies, and teratogenic drugs/substances can be only held responsible for less than 10% of these malformations.^[2,3]

In developed countries, cardiac diseases are the most common causes of maternal mortality during pregnancy. According to the epidemiological studies, approximately every year 0.2% of all pregnant women die from cardiac reasons.^[1-4] Additionally, in the United States, 11% of the maternal deaths during pregnancy are caused by cardiac diseases.^[5] Physiological changes in pregnancy may adversely affect the prognosis of an existing cardiovascular disease and may alter the effects of medications which affect the cardiovascular system. Also, the effects of the cardiovascular medications (CVMs) on the fetus are not fully known. It is also an undeniable fact that ethical concerns limit the controlled studies on this subject. Thus, the data

regarding the use of CVMs during pregnancy and their effect on pregnancy outcomes are limited in Turkey.

In the present study, we aimed to evaluate the demographic characteristics of pregnant women referred to the Teratogenicity Information Service (TIS) during pregnancy and to identify the characteristics of the CVMs exposures and the pregnancy outcomes.

PATIENTS AND METHODS

This descriptive, cross-sectional, retrospective study was conducted at Dokuz Eylül University, TIS

Corresponding author: Gamze Gökalp, MD. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 35220 Balçova, İzmir, Türkiye.
Tel: +90 232 - 469 69 69 / 3770 e-mail: drgamzegokalp@gmail.com

Citation:

Gökalp G, Şahin O, Hocaoglu N, Kalkan Ş. Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system. *Cardiovasc Surg Int* 2021;8(1):20-27.

between January 2014 and December 2016. Initially, a total of 491 pregnant women were admitted to the TIS for teratogenicity risk evaluation and 62 (12.6%) of these admissions were due to the use of CVMs during pregnancy. Fifteen cases with missing data were excluded from the study. Finally, a total of 47 pregnant women (mean age: 34.0 ± 5.5 years; range, 19 to 41 years) were included in the study. Participants who exposed to CVMs alone and together with the other medicines and/or substances were also evaluated. A written informed consent was obtained from each participant. The study protocol was approved by the Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Non-Interventional Research Ethics Committee (No: 3494-GOA/2017). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

The data of the pregnant women included in the study were obtained from the registration forms filled out during the initial admission to TIS. The data collected from the registration forms were as follows: demographic data (age, educational status, presence of consanguineous marriage), medical, family and obstetric history (gestational week, last menstrual period, number of pregnancies, number of live/stillbirths in previous pregnancies, presence of anomalies in previous pregnancies), and CVMs and exposure characteristics (name, content, dose, total amount, and duration). The gestational week was calculated according to the ultrasound data or the last menstrual period. To obtain the verbal consent and investigate the pregnancy outcomes and confirm the data, a phone interview was conducted with each mother. In addition, data related to the

Table 1
Maternal demographic and obstetric characteristics

	n	%	Mean±SD
Gestational age at admission (week)			9.2±4.7
Age (year)			
≤35	21	44.7	
>35	26	55.3	
Consanguineous marriage			
2 nd degree	2	4.3	
3 rd degree	1	2.1	
None	44	93.6	
Maternal education status			
None	3	6.4	
Primary/secondary school	25	53.2	
High school/university	19	40.4	
Substance/illicit drug use			
Smoking	10	21.3	
Alcohol	4	8.5	
None	33	70.2	
Radiation exposure			
Direct graph	10	21.3	
CT	1	2.1	
None	35	76.6	
Gravidities/parities			
1	9/11	19.1/23.4	
2	18/32	38.3/68.1	
3 and more	20/4	42.6/8.5	
Previous miscarriages/elective terminations			
0	30	63.8	
1-2	15	31.9	
3 and more	2	4.3	

SD: Standard deviation; CT: Computed tomography.

pregnancy outcomes (term birth, preterm delivery, miscarriage, elective termination, stillbirth, baby healthy, presence/absence of anomaly) and possible complications during pregnancy were obtained by phone interviews. Pregnant women who did not give a verbal consent were excluded from the study. Pregnancy outcomes were classified using the International Classification of Diseases 10th revision (ICD 10) definitions of World Health Organization (WHO).^[6] Elective termination was defined as the voluntary abortion, miscarriage as a pregnancy loss before 22 completed weeks of gestational age, stillbirth as the birth with no signs of life after 22 completed weeks of gestational age, and preterm birth was defined as the birth before 37 completed weeks of gestational age.^[6]

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS for Windows version 22.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive data were expressed in mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (min-max) for continuous variables and in number and frequency for categorical variables. In the comparison of the two groups, the chi-square (χ^2) test was used for categorical data. The Fisher's exact test was used, when the χ^2 assumption was not met. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the patients, the mean gestational age at the time of admission to the TIS was 9.2 $\pm$ 4.7 (range, 5 to 25)

Table 2
The association between some properties of pregnant and pregnancy outcomes

	Pregnancy outcomes						<i>p</i>
	Healthy birth		Abortus		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Having a baby with anomalies in previous pregnancies							
No	40	90.9	4	9.1	44	100	0.29
Yes	2	66.7	1	33.3	3	100	
Maternal age (year)							
≤35	20	95	1	5	21	100	0.3
>35	22	84.6	4	15.4	26	100	
Consanguineous marriage status							
No	40	90.9	4	9.1	44		0.70
2 nd degree	2	100	-	-	2	100	
3 rd degree	-	-	1	100		100	
Substance use							
No	28	84.8	5	15.2	33	100	0.16
Cigarette	10	100	-	-	10	100	
Alcohol	4	100	-	-	4	100	
Radiological examination							
No	30	85.7	5	14.3	35	100	0.23
Direct graph	10	100	-	-	10	100	
Computed tomography	1	100	-	-	1	100	
Magnetic resonance imaging	1	100	-	-	1	100	
Education status							
None	1	100	-	-	1	100	0.62
Primary/secondary school	25	92.6	2	7.4	27	100	
High school/above	16	84.2	3	15.8	19	100	

weeks. The rate of consanguineous marriage was 6.4% (n=3). The maternal and obstetric characteristics are summarized in Table 1.

There was no significant relationship between the presence of consanguineous marriage and pregnancy outcomes ($\chi^2=0.199$, $p=0.655$) (Table 2).

When the presence of chronic disease was evaluated, it was found that 89.4% (n=42) of pregnant women had an existed chronic disease and the most commons were hypertension (HT, 28%), diabetes mellitus (DM) and hypothyroidism (11.9%, Figure 1). No statistically significant relationship between presence of a chronic disease and pregnancy outcomes was found ($\chi^2=0.032$, $p=0.858$) (Table 2). The characteristics of illicit drug/alcohol use, radiation exposure or smoking are presented in Table 1.

Approximately one third of pregnant women (29.8%, n=14) used CVMs alone and 70.2% (n=33) reported concomitant medicine exposures (Table 3). The most frequently exposed concomitant medicines were central nervous system drugs (30.3%) and analgesics (18.2%). The proportion of the mothers who used only one group of CVMs and more than one group CVMs were 76.6% (n=36) and 23.4% (n=11), respectively (Table 3). There was no significant difference between using one or more than one group of CVMs and pregnancy outcomes ($\chi^2=2.787$, $p=0.095$).

The most frequently exposed CVMs were beta adrenergic receptor antagonists (beta-blockers), diuretics, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, calcium channel blockers (CCB), angiotensin receptor blockers (ARB), antiaggregants, antilipidemics and antiarrhythmics (Table 2). There was no statistically significant difference between groups of CVMs exposed during pregnancy and the termination of pregnancies ($p>0.05$).

When gestational outcomes were examined, the mean gestational week at delivery was 35.9 ± 8.2 weeks. Of all 47 pregnancies with CVMs exposure, 42 (89.4%) pregnancies resulted in live births. Three (6.4%) pregnancies ended in elective termination and two (4.3%) pregnancies ended in miscarriage (Table 4). No malformation was detected in any of the live births. Neonatal jaundice developed in four (9.8%) infants and one (2.1%) infant needed incubator care.

There was no statistically significant difference between pregnancy outcome and educational status, substance use of radiation exposure during pregnancy ($p>0.05$). It is stated that while the 21 (44.7%) pregnant women's age was under 35 years, the 26 (55.3%) pregnant women's age was over 35 years. There was no significant difference between maternal age and the termination of pregnancies ($\chi^2=0.140$, $p=0.308$) (Table 2).

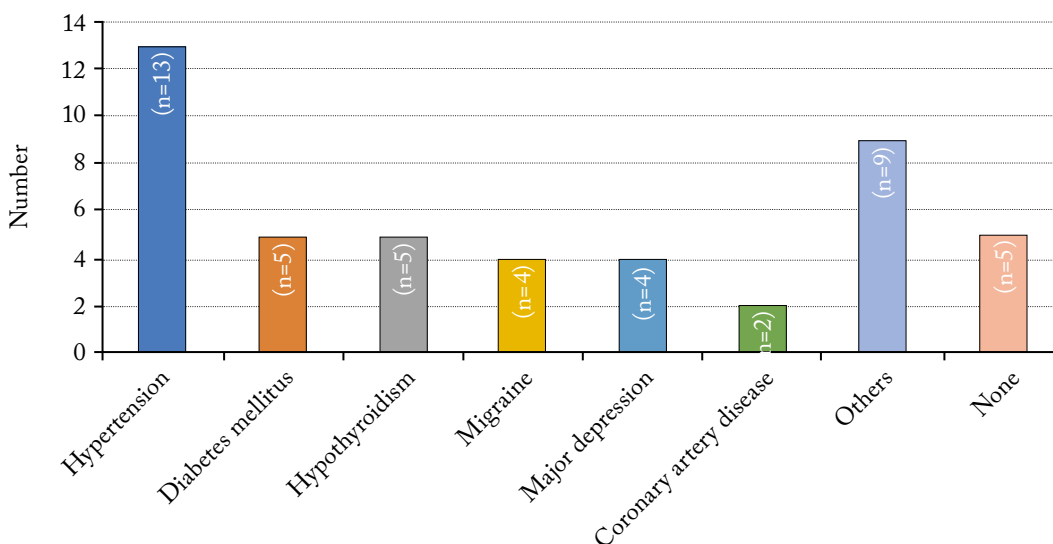


Figure 1. Chronic diseases of the pregnant.

Table 3
Distribution of the medication exposures

Groups of the medicines	n	%
Cardiovascular system medicines (CVSMs)*	55	100.0
Beta blockers	24	43.6
Diuretics	7	12.7
Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors	6	10.9
Calcium channel blockers	5	9.0
Angiotensin receptor blockers (ARBs)	4	7.3
Antiarrhythmic	3	5.5
Antiaggregants	3	5.5
Hypolipidemics	3	5.5
Only one group CVSM exposure**	36	76.6
More than one group CVSM exposure**	11	23.4
Concomitant medicines***	33	100.0
Central nervous system medicines	10	30.3
Analgesics	6	18.2
Antidiabetics	5	15.2
Antibiotics	3	9.1
Others	9	27.2

CVMs: Cardiovascular medications; * Percentages are based on the total number (55) of CVMs; ** Percentages are based on the total number (47) of pregnant; *** Percentages are based on the total number (33) of concomitant medicines.

Table 4
Properties of the cases ended in miscarriage or elective termination

	Case 11	Case 17	Case 24	Case 36	Case 41
Age (year)	39	36	40	36	31
Gestational week	7	8	6	5	8
Chronic disease	Yes (Hypothyroidism)	Yes (DM)	None	Yes (Hyperthyroidism)	None
Presence of birth defect in recent pregnancies	None	None	None	None	Yes
Consanguineous marriage	None	Yes (3 rd degree)	None	None	None
Substance/illicit drug use	None	None	None	None	None
Radiation exposure	None	None	None	None	None
Miscarriage or elective termination	Miscarriage	Elective termination	Elective termination	Elective termination	Miscarriage
Used CVSMs	Metoprolol, spironolacton, amiodarone	Fosinopril sodium	Metoprolol	Metoprolol, diltiazem	Nebivolol
Concomitant medications	None	Metformin hydrochloride, noretisterone	Hydroxyzine hydrochloride	Benzathine benzympenicillin, acetylsalicylic acid	Duloxetine hydrochloride

DM: Diabetes mellitus; CVSMs: Cardiovascular system medicines.

DISCUSSION

In this study, the demographic characteristics of the pregnant women and pregnancy outcomes who exposed to CVMs during their pregnancies were examined. Although most of the pregnancies resulted healthy live births, two (4.3%) pregnancies ended in miscarriage and three (6.4%) pregnancies were terminated electively. The rates of miscarriage and elective termination in this study are similar to the general population.^[7,8]

Cardiac diseases are complicated by approximately 1% of all pregnancies.^[9] Pregnant women with or without underlying cardiovascular disease may need to use CVMs due to the physiological changes during pregnancy. This need may be caused by worsening of an existing disease or by a newly developing condition. In general, medications used to treat cardiovascular conditions are antihypertensives, diuretics, antiarrhythmics, anticoagulants and antilipidemics. Moreover, CVMs are preferred in other indications such as migraine, tremor, hyperthyroidism, and anxiety disorders.^[9] However, the effects of CVMs on the developing fetus have not been fully understood, yet. Pregnant women need a careful assessment and counselling for CVMs use and their maternal/fetal effects, as well as expert cardiac care in pregnancy. Teratogenicity Information Services are specialized units providing information on the use of medication/substance during pregnancy and lactation period. The TIS of Dokuz Eylül University is a regional unit dedicated to provide information about medication/substance use during pregnancy and/or lactation period since 2011.

Epidemiological data on CVMs exposures during pregnancy are limited. In a study carried out in Germany on drug prescriptions in pregnancy, CVMs accounted for 17% of the medicines prescribed during pregnancy.^[10] In another study conducted by Demir et al.,^[11] CVMs were responsible for 9.5% of all exposures among the pregnant women admitted to TIS. Göker et al.^[12] also reported that the use of CVM ratios were 1.14% and 8.17% in a study evaluating pregnant admitted to two reference hospital in our country. In this study, this rate was 12.6% of the patients applied to the TIS of our institution.

The increasing prevalence of women with adverse pregnancy outcomes (stillbirth, fetal malformations or abortus) due to the increasing maternal age of first

pregnancy remains as a challenging issue. Advanced maternal age, particularly over 35 years of age, poses a greater risk of pregnancy complications.^[13] Almost 7% of stillbirths are attributed to advanced maternal age (>35 years) worldwide. Also, adolescent pregnancy (<16 years) is associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes.^[1,14] In this study, the mean age of pregnant women was 34.0 ± 5.5 years. Additionally, it is noteworthy that four (80%) of five pregnancies ended in miscarriage or elective termination were older than 35 years old (31 to 40 years).

The pregnancy termination rates in consanguineous marriages may be higher due to the increased risk for recessively inherited congenital diseases.^[14] In a study carried out in our country, the rate of consanguineous marriage was found to be 12.7%.^[11] In this study, the rate of consanguineous marriage was found as 6.4% and all pregnancies with consanguineous marriages resulted in a healthy infant.

On the other hand, the presence of chronic diseases during pregnancy also poses a risk for adverse pregnancy outcomes. The most common chronic diseases in pregnant women are epilepsy, hypertension, diabetes mellitus, psychiatric diseases, and thyroid dysfunctions.^[15] In this study, approximately 90% of the mothers had a chronic disease, consistent with the previous reports, and hypertension, diabetes mellitus, and hypothyroidism were the most common diseases. Furthermore, 60% of the mothers whose pregnancies ended in miscarriage or terminated electively had an underlying maternal chronic disease such as hypothyroidism, hypertension, or diabetes mellitus.

Beta-blockers are the most commonly used drugs in the treatment of hypertension in pregnancy and are also frequently used in the management of conditions, such as thyrotoxicosis, hypertrophic cardiomyopathy, and mitral stenosis.^[16-19] In this study, in line with the previous reports, the most commonly used CVMs during pregnancy were beta-blockers, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and angiotensin receptor blockers, respectively. In addition, 80% of the mothers whose pregnancies ended in miscarriage or elective termination used beta-blockers. Beta-blockers can cross the placenta and may cause potential physiological changes in the fetus.^[20] Although there are inconsistent data about the relationship between

the use of beta-blockers in pregnancy and the risk of fetal growth restriction, preterm birth, cardiac malformations, and perinatal mortality, there are some reports indicating that direct relationship could not be established due to methodological limitations in the interpretation of available data and presence of confounding factors. However, it is also reported that uncontrolled hypertension during pregnancy may increase the risk of maternal and fetal adverse events such as preeclampsia, premature birth, gestational diabetes, fetal growth restriction, and intrauterine demise.^[21-25]

In the current study, amiodarone with concomitant medications was used in a pregnancy ended in miscarriage. Amiodarone and desethylamiodarone, its major metabolite, can cross the placenta and reach 9 to 14% of maternal serum concentrations in fetus.^[25] The available data are limited to identify the fetal risk related to amiodarone use in pregnancy. Amiodarone use during pregnancy may also increase the risk of neonatal hypothyroidism with or without goiter and predisposes to neonatal hyperthyroxinemia. It may be also associated with fetal bradycardia, long QT syndrome, ventricular septal defect, prematurity, and death. Amiodarone can be used during pregnancy, if the potential benefit to the mother justifies the possible risk to the fetus. Neonatal electrocardiogram and thyroid functions monitoring are also recommended.^[25]

To the best of our knowledge, previous reports are usually limited to the use of CVMs alone during pregnancy, and are lacking the information regarding pregnancy outcomes related to their use with concomitant medications. Furthermore, other confounding factors that may affect pregnancy outcomes such as maternal age, smoking or alcohol use, radiation exposure, and chronic disease should be considered. Our relatively low sample size is the main limitation of this study. Although the number of the cases in this study is limited, our results may contribute to the literature. To achieve more accurate results, further large-scale, prospective studies are needed investigating specific CVMs groups.

In conclusion, based on our study results, it is not possible to establish a definite causality relationship between pregnancy outcomes and CVMs exposure. Nevertheless, we believe that the results of this study can contribute to the existing body of knowledge in this field and provide additional information to the

physicians regarding the teratogenic risks of CVMs exposures during pregnancy.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

REFERENCES

1. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG* 2014;121 Suppl 1:49-56.
2. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998;338:1128-37.
3. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: Cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
4. Lewis G. Saving Mothers' Lives: The continuing benefits for maternal health from the United Kingdom (UK) Confidential Enquires into Maternal Deaths. *Semin Perinatol* 2012;36:19-26.
5. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: Causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:36.e1-5.
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) WHO Version for; 2016. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/> [Accessed: March 12, 2019]
7. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann* 2014;45:301-14.
8. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: Estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health* 2018;6:e380-e389.
9. Newstead-Angel J, Gibson PS. Cardiac drug use in pregnancy: Safety, effectiveness and obstetric implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1569-80.
10. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: Analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:659-66.
11. Demir Ö, Arici MA, Demiral Y, Tunçok Y. Evaluation of drugs exposure in pregnancy according to different risk categories: Do FDA-based decisions lead to more curettage? *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:901-9.
12. Göker A, Kadioğlu Duman M, Gürpınar T, Muci E, Yıldırım Y, Erköseoglu İ, et al. Retrospective evaluation of the pregnant women consulted due to drug exposure during pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2012;22:90-4.

13. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016;387:587-603.
14. Althabe F, Moore JL, Gibbons L, Berrueta M, Goudar SS, Chomba E, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in adolescent pregnancies: The Global Network's Maternal Newborn Health Registry study. *Reprod Health* 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S8.
15. Hauspurg A, Countouris ME, Jeyabalan A, Hubel CA, Roberts JM, Schwarz EB, et al. Risk of hypertension and abnormal biomarkers in the first year postpartum associated with hypertensive disorders of pregnancy among overweight and obese women. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:1-6.
16. Turner GM, Oakley CM, Dixon HG. Management of pregnancy complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Med J* 1968;4:281-4.
17. Bullock JL, Harris RE, Young R. Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:242-5.
18. Langer A, Hung CT, Mc Anulty JA, Harrigan JT, Washington E. Adrenergic blockade. A new approach to hyperthyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:181-6.
19. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension* 2009;54:63-70.
20. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:138-45.
21. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:15-26.
22. Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987;70:323-7.
23. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
24. Nakhai-Pour HR, Rey E, Bérard A. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:147-54.
25. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002252.

[Home](#) | [Aims & Scope](#) | [Editors](#) | [Instructions to Authors](#) | [Contact](#)


Num: 3 Vol: 11 Year: 2024

[Current Issue](#)[Ahead of print](#)[Archive](#)[Search](#)[Most Popular](#)[Download Articles](#) [Read Articles](#)

A rare location for cardiac ...

Comparison of the sternal wi ...

Isolated insufficiency of th ...

Acute massive pulmonary embo ...

Giant asymptomatic pulmonary ...

Aortic coarctation and desce ...

Esophagitis and gastritis ar ...

Surgical treatment of an iso ...

Comparison of conventional e ...

Removal of a missed guide wi ...

[View All](#)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.


[Submit an Article / Manuscript Review](#)


Cardiovascular Surgery and Interventions

Reduction in lung injury in an experimental ischemia-reperfusion model with tranexamic acid: A biochemical and histopathological assessment. ECVSI , 2024 , 11
Muhammet Fethi Sağlam, Zerrin Pulathan, Süleyman Caner Karahan, Esin Yuluğ
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1693

Aortic remodeling following elective endovascular aortic repair. ECVSI , 2024 , 11
Ferit Çetinkaya, Mehmet Ali Türkçü, Bahadır Aytekin, Ertekin Utku Ünal, Hakkı Zafer İşcan
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1682

Relationship between sacroiliitis and tricuspid annular plane systolic excursion in patients with ankylosing spondylitis. ECVSI , 2024 , 11
Osman Cure, Elif Ergül, Mustafa Cetin, Kadir İkikilic, Bayram Kizilkaya
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1670

Investigation of atrioventricular block and inflammation interaction versatility and cardiac pacemakers' effects on this versatility. ECVSI , 2024 , 11
Onur Akhan, Ersin Yildirim, Suleyman Kursad Ozel, Ege Alp Dagdeviren, Tuncay Guzel, Mehmet Kis
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1716

A practical predictor for postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery bypass graft surgery: P-wave peak time in lead-V1. ECVSI , 2024 , 11
İlhan Koyuncu, Emin Koyun
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1714

Relationship between prognostic nutritional index and contrast-induced nephropathy in patients presenting with acute coronary syndrome. ECVSI , 2024 , 11
Yusuf Demir
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1721

Comparison of inflammatory biomarkers between peripheral artery disease patients and healthy individuals. ECVSI , 2024 , 11
Ahmet Deniz Kaya, Esma Nur Metin Kaya, İhsan Alur
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1694

Aortic angle in predicting aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. ECVSI , 2024 , 11
Tolga Onuk, Fuat Polat, Barış Yaylak
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1647

Effectiveness of remote endarterectomy in superficial femoral artery occlusion. ECVSI , 2024 , 11
Burak Koçak, Bülent Mert, Sinan Güzel, Kamil Boyacıoğlu
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1711

The fate of mitral homograft valve prosthesis implanted in tricuspid position. ECVSI , 2024 , 11
Mahsati Akhundova, Osman Nuri Tuncer, Serkan Ertugay, Yüksel Atay, Anıl Ziya Apaydın
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1738

An interesting case of refractory hypotension and noncardiogenic pulmonary edema after amlodipine overdose. ECVSI , 2024 , 11
İhsan Alur, Gökhan Peker, Taner Taşyüz, Ahmet Deniz Kaya, Osman Kaya
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1717

Could hybrid treatments be an option for abdominal aortic pseudoaneurysms?. ECVSI , 2024 , 11
Ertürk Karaagac, Hasan İner, Hidayet Onur Selcuk, Muhammed Cagri Yalcin, Levent Yılık
DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1730

[Submit an Article / Manuscript Review](#)

Societies



Turkish Society of
Cardiovascular Surgery

Related Journals



Turkish Journal of
Thoracic and
Cardiovascular Surgery





Comment on "Analysis of incorrect referrals to the cardiovascular surgery outpatient clinic". ECVSI , 2024 , 11
 Muhammet Hüseyin Erkan
 DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.1746



Response to Letter to the Editor: "Analysis of incorrect referrals to the cardiovascular surgery outpatient clinic". ECVSI , 2024 , 11
 Ömer Faruk Rahman, Fevzi Ayyıldız
 DOI : 10.5606/e-cvsi.2024.53697





[Home](#) [Aims & Scope](#) [Editors](#) [Instructions to Authors](#) [Contact](#)



EVALUATION OF CARDIOVASCULAR DRUG POISONINGS REPORTED TO THE DOKUZ EYLUL UNIVERSITY DRUG AND POISON INFORMATION CENTER BETWEEN 2014 AND 2017

Orhan Sahin¹, Gamze Gokalp², Nil Hocaoglu³, Engin Yildiztepe⁴, Sule Kalkan³

¹ Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

² Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

³ Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Toxicology, Izmir, Turkey

⁴ Department of Statistics, Faculty of Arts and Sciences, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Address for Correspondence Professor of Medical Pharmacology MD Sule Kalkan, **E-mail:** sule.kalkan@deu.edu.tr

Received: 07.01.2021; **Accepted:** 03.05.2021; **Available Online Date:** 27.05.2021

©Copyright 2021 by Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences - Available online at <https://dergipark.org.tr/en/pub/jbachs>

Cite this article as: Sahin O, Gokalp G, Hocaoglu N, Yildiztepe E, Kalkan S. Evaluation of Cardiovascular Drug Poisonings Reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center Between 2014 and 2017. J Basic Clin Health Sci 2021; 2: 156-161.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of our study is to reveal the demographic features, exposure routes and reasons for exposure, clinical effects and outcomes of cardiovascular drug poisonings reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center (DEUDPIC) between January 2014 and December 2017.

Methods: This retrospective, descriptive, and cross-sectional study was approved by the Noninvasive Research Ethics Committee of Dokuz Eylül University School of Medicine. All data were recorded on standard data forms and then transferred to a software (Ruber, written by Engin Yildiztepe, 2007) for data analysis.

Results: There were 43 poisonings cases were reported with cardiovascular drugs. Female cases were common (60.47%). Half of the poisoning cases were toxic (51.16%). The most common reason of poisonings was intentional (81.40%). All of cases between 13-49 age group were intentional exposures. Only single substance intakes were responsible for the most of the drug exposures (62.79%). The most common agents were beta-blockers (29.85%), medicines that affect the renin-angiotensin system (23.88%), calcium channel blockers (11.94%) and cardiac therapy drugs such as digoxin (11.94%). Clinical signs and symptoms were classified as asymptomatic (37.21%), mild (23.26%), moderate (23.26%), and severe (4.65%). Recommended treatments were observation and supportive care (46.67%), decontamination methods (44.00%) and antidote therapy (2.67%). One fatality was reported.

Conclusions: We suggest that determination of the epidemiological characteristics of cardiovascular drug exposures in our country through prospectively multi-centered studies may provide significant contributions to prevent poisonings and decrease the mortality and morbidity of the cases.

Keywords: Cardiovascular drugs, Drug and Poison Information Center, Poisoning and Toxicity.

INTRODUCTION

Cardiovascular drugs (CVDs) are widely used to treat various cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmia, angina, heart failure, hyperlipidemia, and others (1). Among the most commonly used drug groups in cardiovascular disease management are calcium channel blockers, beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, and lipid-lowering drugs (1-3). Turkey Health Statistics 2016 has reported that the digestive system and metabolism drugs are the first drugs in pharmaceutical consumption per 1.000 population by years. The second one is the cardiovascular system drugs (4). The widespread use and prescription of these drugs may lead to drug-related problems such as drug interaction, adverse reactions, and acute or chronic poisonings. The various clinical effects seen in overdose with these drugs are cardiac (hypotension, bradycardia, AV block, fatal dysrhythmias, cardiogenic shock) and noncardiac (syncope, lethargy, metabolic acidosis, seizures, coma) manifestations and death (5).

The American Association of Poison Control Centers (AAPCC) reports that cardiovascular drug poisonings were involved seventh with 4.14% among human exposures. It was also reported that cardiovascular poisonings were placed fourth among the most significant rate of exposure increase. Of the 1196 pharmaceutical poisonings that resulted in death, 216 (17.9%) were reported to be related to cardiovascular drugs (6). In Turkey, according to Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center

(DEUDPIC), CVD related poisonings accounted for 4.4% of consulted patients between 1993 to 2006 (7). Between 2009 and 2014, in a study evaluating suicidal intoxications with cardiovascular drugs at the emergency department of two state hospitals in Turkey, cardiovascular drugs were reported to be responsible for 81 (5.9%) out of a total of 1399 suicide attempts (8). Beta-blockers and calcium channel blockers (CCBs) are responsible for acute and fatal cardiovascular drug poisonings in many countries (6-9). There is no recent epidemiological study on cardiovascular drug poisonings in Turkey.

The purpose of our study is to reveal the demographic features, exposure routes and reason for exposure, clinical effects, and outcomes of cardiovascular drug poisonings reported to Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center (DEUDPIC) between January 2014 and December 2017. We believe that the determination of the epidemiological characteristics of CVD exposures in our country through prospectively multi-centered studies may provide significant contributions to prevent poisonings and decrease the mortality and morbidity of the cases.

METHODS

This study started upon the Dokuz Eylul University's approval, School of Medicine Noninvasive Ethics Committee (protocol number: 3632-GOA). A cross-sectional, retrospective, and descriptive review of all cases exposed to cardiovascular drugs (CVDs)

Table 1. The distribution of cases by the cause of exposure and age

Age groups,year	Intentional		Unintentional		Unknown		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0-5	0	0.00	1	100.00	0	0.00	1	100.00
6-12	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	100.00
13-18	4	100.00	0	0.00	0	0.00	4	100.00
19-29	12	100.00	0	0.00	0	0.00	12	100.00
30-39	2	100.00	0	0.00	0	0.00	2	100.00
40-49	11	100.00	0	0.00	0	0.00	11	100.00
50-59	1	50.00	1	50.00	0	0.00	2	100.00
60-69	4	57.14	2	28.57	1	14.29	7	100.00
70-	1	25.00	3	75.00	0	0.00	4	100.00
Total	35	81.40	7	16.28	1	2.32	43	100.00

reported to the DEUDPIC in Izmir from January 2014 and December 2017 was evaluated.

In our study, we considered all cases of exposure, whether accidentally or intentionally. The data collected from the standard data forms via phone interviews and then entered into a software (Ruber, written by Engin Yildiztepe, 2007) were as follows: demographic data, CVDs type, exposure routes and reason for the exposure, time, clinical effects, treatment methods, length of hospital stay and outcomes (complete recovery or death). Cases age was classified as 0 to 18 for children, 19 and more for adults. The CVDs are classified into eight groups: Beta blocking agents, medicines that affect the renin-angiotensin system, calcium channel blockers, diuretics, lipid-modifying agents, vasoprotectives, antihypertensives, and cardiac therapy (such as digoxin).

The clinical signs and symptoms were categorized as asymptomatic, mild, moderate, or severe using the International Programme on Chemical Safety, the European Union Commission, and the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (IPCS/EC/EAPCCT).

Statistical Analyses

The data were recorded in the "Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0" program (IBM SPSS; Armonk, NY, USA). The Pearson Chi-Square test was used for data analysis. Data were presented as mean $\pm$ standard error and percentage (%). $P < 0.05$ values were considered as significant.

RESULTS

Between 2014 and 2017, 448 poisonings were reported to the DEUDPIC, and 43 (9.60%) of them were CVDs exposures. Most of the cases were adult. The adults' percentage was 88.37% (38 cases), and children were 11.63% (5 cases). The female-to-male ratio was 1.53/1 (60.47%, 26 females, and 39.53%,

17 males). The mean age was 41.44 ± 3.17 years (14.60 ± 3.16 and 44.97 ± 3.14 years for children and adults, respectively).

Most of the cases were reported in summer and autumn (60.46%, 26). The average passing time until the consulting to (DEUDPIC) by telephone after exposure to CVDs was 10.12 ± 3.54 hours (3.5 ± 1.82 and 11.12 ± 4.05 hours for children and adults, respectively). Most of the calls were detected within the first 4 hours (48.84%). The primary type of CVDs exposure was acute (69.77% of the cases). Chronic exposures were 9.30% of all cases, and acute exposures depend on chronic exposures were 18.60%. The type of CVDs exposure in 2.33 % of the cases was unknown.

In all cases, the route of the exposure was ingestion. Intentional exposure was the most common reason for poisonings (81.40%, 35). Compared to poisonings in adults and children, intentional exposures were more common in adults (88.57%, 31 and 11.43%, 4, respectively). Accidental exposures were 16.28%, and unknown reasons were 2.32% of all cases.

Accidental poisonings occurred mainly in the 0-6 age group (100.0%, 1) and over 69 ages (75.0%, 3). Suicidal attempts were predominant in the 13-49 age group (82.86%, 29). In all intentional exposures, females were predominant (65.71%, 23). When we compared the causes of poisoning and age groups, there was no significant difference between children and adults ($p=1.000, \chi^2=0.045$, Table 1). When we compared the causes of poisoning and sex differences, there was no significant difference between females and males ($p=0.477, \chi^2=1.292$, Table 2).

Only single substance ingestions were responsible for most of the drug exposures (62.79%). Multiple substance intakes were 37.21% of all cases. The most common drugs were beta-blockers (29.85%), agents acting on the renin-angiotensin system (23.88 %) and calcium channel blockers (11.94%), and cardiac therapy drugs such as digoxin (11.94%

Table 2. Distribution of cause exposure by sex

Cause	Female		Male		Total	
	n	%	n	%	n	%
Intentional	23	65.71	12	34.29	35	100.00
Unintentional	3	42.86	4	57.14	7	100.00
Unknown	0	0.00	1	100.00	1	100.00
Total	26	60.47	17	39.53	43	100.00

(Table 3). The three most common agents are metoprolol with 9 cases, propranolol with 5 cases, and ramipril with 5 cases.

When categorized according to the amounts of substances, toxic, non-toxic, and unknown were accounted for 51.16% (34.88% female and 16.28% male), 13.95 % (9.30% female and 4.65% male), and 34.88% (16.28% female and 18.60% male), respectively. When we compared to amounts of substances and sex differences, there was no significant difference between females and males ($p=0.399, \chi^2=1.839$, Table 4).

The clinical signs were graded as asymptomatic (37.21%), mild (23.26%), moderate (23.26%), and severe (4.65%). In an asymptomatic group, 32.56% were intentional intakes, and 4.65% were unintentional intakes. These rates were 20.93% and 2.33 % in the mild symptomatic group, 13.95% and 9.30% in the moderate symptomatic group, and 2.33% and 0.00% in the severe symptomatic group. Cardiovascular system manifestations (39.47%, 15)

were predominant, followed by the central nervous system (36.84%, 14) and gastrointestinal manifestations (7.89%, 3). Hypotension was the most common cardiovascular sign (40.0%, 6). There was no significant difference between clinical signs and the causes of poisoning ($p=0.655, \chi^2=0.757$).

Observation and supportive care procedures were recommended in 46.67% of cases by DEUDPIC. The rate of recommended decontamination methods was 44.00%. Specific antidote treatment was recommended in two cases exposed to propranolol and amlodipine (2.67%). One fatality was reported with digoxin exposure.

DISCUSSION

In this study, we analyzed cardiovascular drugs (CVDs) exposures reported to the DEUDPIC in Izmir. During four years, 448 poisonings were consulted, and 43 (9.60%) were CVDs exposures. According to the American Association of

Table 3. Cardiovascular drugs responsible for poisoning exposures

Cardiovascular drugs types	Cardiovascular drugs subgroups	n	%*
Beta blocking agents	Metoprolol (9) Propranolol (5) Nebivolol (3) Carvedilol (2) Bisoprolol (1)	20	29.85
Agents acting on the renin-angiotensin system	Ramipril (5) Valsartan (4) Captopril (2) Perindopril (2) Telmisartan (2) Irbesartan (1)	16	23.88
Cardiac therapy	Digoxine (3) Trimetazidine cyclandelate (3) Amiodarone (1) Metoxamine (1)	8	11.94
Calcium channel blockers	Amlodipine (4) Nifedipine (2) Verapamil (1) Diltiazem (1)	8	11.94
Diuretics	Hydrochlorothiazide (3) Furosemide (3) Indapamide (1)	7	10.45
Lipid modifying agents	Atorvastatin (3) Rosuvastatin (1)	4	5.97
Vasoprotectives	Diosmin (3)	3	4.48
Antihypertensives	Metildopa (1)	1	1.49
Total		67	100.00

*Percentages are based on the total number (67) of medications.

Table 4. Distribution of the amount of CVDs exposures by sex

Amount	Female		Male		Total	
	n	%	n	%	n	%
Toxic	15	34.88	7	16.28	22	51.16
Unknown	7	16.28	8	18.60	15	34.88
Non-toxic	4	9.30	2	4.65	6	13.95

* Percentages are based on the total number (43) of poisoning cases

Poison Control Centers (AAPCC), CVDs were the cause of 4.14% of the drug poisonings and 8.6% in a study from Yekaterinburg, Russia (6,10). In a study from Turkey between 1993-2006, Kalkan et al. reported that this ratio was 4.4%. The other study evaluated suicidal intoxications with cardiovascular drugs at the emergency department from Turkey between 2009-2014; this ratio was 5.9% (7,8). Compared to these rates, our percentage (9.60%) was similar to a study from Yekaterinburg, Russia but was lower than from the 2016 Annual Report of AAPCC (6,10). Compared to the data from previous years, we found an increased rate of exposure to CVDs in Turkey.

In our study, only single substance ingestions were responsible for most drug exposures (62.79%). Differently, in a study by Ayhan et al., they found that most of the patients (71.6%) was multidrug ingestions (8). The most common cardiovascular drugs were beta-blockers (29.85%), agents acting on the renin-angiotensin system (23.88 %), and calcium channel blockers (CCBs) (11.94%), and cardiac therapy drugs (digoxin, etc.) in our study. Similarly, in another study conducted by AAPCC, the most frequently exposed CVDs (106.572 cases) were beta-blocker agents (26.267 cases), agents acting on the renin-angiotensin system (25.186 cases), and CCBs (13.350 cases) (6). In a previous study by Kalkan et al., during 14 years, CCBs and beta-blockers were the most common CVDs in poisonings (19.7% and 17.3%, respectively) (7). In another study from Turkey, the most common cardiovascular drugs were angiotensin-converting enzyme inhibitors (39.5%) and beta-blockers (37.0 %) (8). In many countries, CCBs and beta-blockers are the most responsible for cardiovascular drug poisonings (9,10). In this respect, beta-blockers were still one of the most common reasons for poisoning by CVDs. In this study,

compared to data from our previous study (3.9%), it is seen that there has been an increase in the number of agents acting on the renin-angiotensin system exposures (23.88%) (7). A study from Bangladesh investigated cardiovascular disease prevalence and prescription patterns at a tertiary level hospital. One of the most frequently used antihypertensive drug classes was agents acting on the renin-angiotensin system (ACE inhibitors:30.13% and angiotensin receptor blockers:13.95%) (2). Turkey's study reported that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were the fifth most preferred antihypertensive drug class. Renin-angiotensin system blockers have been reported as the most preferred antihypertensive drugs in patients with diabetic and chronic renal diseases. Also, they reported that the most common dual therapy was an ARB and a diuretic, followed by an ACE inhibitor and a diuretic (11). In our study, an increase in the number of agents acting on the renin-angiotensin system exposures can be explained by the information that these drugs were the most common in dual therapy and patients with comorbidities.

In our study, females were predominant, and our reports confirm the previous studies (7-9). Also, we found that the most common CVDs exposures were intentional. We observed that suicidal attempts were predominant in adolescents and young adults. Mostly, between 15 and 49 ages were the most vulnerable. In the previous studies from our country, similar findings were reported (7,8).

In this study, most of the poisoning cases (51.16%) were graded as toxic. This ratio is similar to our previous results (54.3%) (7). Although half of all exposures were toxic, most cases were asymptomatic (37.21%) or had mild symptoms (23.26%). In this study, supportive care and decontamination methods were recommended in most cases (46.67% and

44.00%, respectively). We only reported death in one case due to digoxin exposure. In a study by Ayhan et al., one death was reported due to beta-blocker (8). According to the AAPCC, 215 fatalities were reported due to CVDs (56 amlodipine, 26 diltiazem, 20 metoprolol, 17 verapamil, 14 digoxin, 14 propranolol, 10 carvedilol, 9 diltiazem [extended release], 8 beta-blocker) (6). Our mortality rate was lower than the AAPCC because of our service as a local poison counseling center.

Limitations

Because of retrospective data, we could not reach some data. All information on the substance taken was self-reported. There may be a lack of some information.

CONCLUSION

Our study shows an increase in exposures with CVDs in Turkey. On the other hand, there is a significant increase in the number of agents acting on the renin-angiotensin system exposures. At the same time, beta-blockers are still the most common reason for poisoning by CVDs. Turkey Health Statistics reported that the second commonly consumed drugs are cardiovascular drugs in our country. We have known that most patients with suicidal attempts tend to commit suicide with their drugs. The widespread use of these drugs can explain the increase in the frequency of poisoning with cardiovascular drugs. Therefore, rational cardiovascular drug therapy is important for reducing exposure to cardiovascular drugs. We believe that the determination of the epidemiological characteristics of CVDs exposures in our country through prospectively multi-centered studies may provide significant contributions to prevent poisonings and decrease the mortality and morbidity of the cases.

Acknowledgments: This study was presented as an oral presentation at the 3rd Regional TIAFT Meeting in Turkey, The International Association of Forensic Toxicologists, in Nevsehir, Turkey, 2018.

Conflicts of Interest: All of the authors declare that there are no conflicts of interest in connection with this paper.

Funding: There is no funding

REFERENCES

1. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. The hearts. In: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. Rang&Dale's Pharmacology. 8th ed. China:Elsevier; 2016.p. 247-260.
2. Muhit A, Rahman O, Raihan SZ, et al. Cardiovascular disease prevalence and
3. Rahman A, Raka SC, Ahmed SM. Prevalence of cardiovascular diseases and prescription patterns in a randomly selected population in Bangladesh. Biomed Pharmacol J 2017; 10: 607-613.
4. Kose MR, Başara BB, Çağlar SI, et al. General directorate of health research, Republic of Turkey Ministry of Health, Health Statistic Year Book 2016: 2017. Ministry of Health Publication No: 1084.
5. Meenakshisundaram R, Cannie DE, Shankar PR, Zadeh HZ, Bajrachary O, Thirumalaikolundusubramania P. Cardiovascular Toxicity of Cardiovascular Drugs. In: Meenakshisundaram R, Thirumalaikolundusubramania P, editors. Heart and Toxins. New York: Elsevier; 2015.p.225-274.
6. Gummin DD, Mowry JB, Spyker AD, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report, Clin Tox (Phila) 2017; 55: 1072-1252.
7. Kalkan S, Hocaoglu N, Oransay K, Unverir P, Tuncok Y. Cardiovascular medication exposures reported to Drug and Poison Information Center (DPIC) in Izmir, Turkey: A 14-year experience. Hum Exp Toxicol 2011; 34: 53-60.
8. Ayhan H, Ozucelik DN, Dogan H, Erdogan MO, Yigit Y. Suicidal cardiovascular drug intoxication in emergency department. HSP 2015; 2: 329-333.
9. Zeinvand M, Hoseini T, Rahmani A. A Clinico-epidemiological study on poisonings due to cardiovascular drugs in Ahvaz, Iran. Asia Pac J Med Toxicol 2017; 6: 25-28.
10. Brusin KM, Sentsov VG, Krayeva YV, Kondrashov DL, Lund C, Hovda KE. Poisonings by cardiovascular drugs in Yekaterinburg, Russia. Asia Pac J Med Toxicol 2016; 5: 3-10.
11. Yuruyen G, Toprak ID, Toprak Z, et al. Choice of treatment based on Turkish hypertension consensus report: Do we follow the recommendations? Turk Kardiyol Dern Ars 2018; 46: 25-31.

Already have a manuscript? 

Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!

Find a Match

Filters

Clear All

Web of Science Coverage

Core Collection

☒

Science Citation Index Expanded (SCIE)

☒

Social Sciences Citation Index (SSCI)

☒

Arts & Humanities Citation Index (AHCI)

☒

Emerging Sources Citation Index (ESCI)

Current Contents

☐

Agriculture, Biology & Environmental Sciences

☐

Arts & Humanities

☐

Business Collection

☐

Clinical Medicine

☐

Electronics & Telecommunications Collection

Sort By: Relevancy

Active Filters

SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SCIE) ×

SOCIAL SCIENCES CITATION INDEX (SSCI) ×

ARTS & HUMANITIES CITATION INDEX (AHCI) ×

EMERGING SOURCES CITATION INDEX (ESCI) ×

Search Results

Found 1,676 results (Page 1)

Share These Results

Journals Relevant To "j basic clean health"

JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES

Publisher:

DOKUZ EYLUL UNIV INST HEALTH SCIENCES , DEPT MEDICAL BIOCHEMISTRY, FAC MEDICINE, DOKUZ EYLUL UNIV, IZMIR, Turkiye, 00000

ISSN / eISSN:

2458-8938 / 2564-7288

Web of Science Core Collection:

Emerging Sources Citation Index

Share This Journal

View profile page

5

* Requires free login.