



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DOKSORUBİSİN İLE İNDÜKLENEN KARDİYAK
TOKSİSİTEDE HATMİ ÇİÇEĞİ (*ALTHAEA OFFICINALIS* L.)'NİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ülkü GÜNER

YÜKSEKLİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Mustafa MAKAV

2025-KARS

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA DOKSORUBİSİN İLE İNDÜKLENEN KARDİYAK
TOKSİSİTEDE HATMI ÇİÇEĞİ (*ALTHAEA OFFICINALIS* L.)'NİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ülkü GÜNER

YÜKSEKLİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Mustafa MAKAV

2025-KARS

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ülkü Güner tarafından hazırlanmış olan “Ratlarda Doksorubisin ile İndüklenen Kardiyak Toksisitede Hatmi çiçeği (*Althaea officinalis* L.)'nin Etkinliğinin Araştırılması” adlı bu çalışma, yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda Jüri Üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/02/2025

Adı Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

Üye : Doç. Dr. Mustafa MAKAV

Üye : Doç. Dr. Turgut DOLANBAY

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun .../.../... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ÖNSÖZ

Küresel anlamda en önemli sağlık sorunlarından biri olan kanser, görülme sıklığı ve sayısı bakımından oldukça yaygın hale gelmiştir. Kanser, çok sayıda tedavi seçeneği olmasına rağmen kanser hastalarının yaşam kalitelerini ve sağlıklı hücreleri olumsuz etkilemektedir. Kanser tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinden en yaygın olanı kemoterapi ajanlarıdır. Kemoterapi ajanlarından antrasiklin grubu ilaçlardan doksorubisin en yaygın kullanılandandır. Doksorubisin tedavisinin en yaygın görülen komplikasyonu kardiyotoksistedir. Kardiyotoksisteyi önlemek için kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Bazı bitkiler, insan sağlığını korumada, iyileştirmede ve yaşam kalitesini yükseltmede önemli rollere sahiptir. Son yıllarda, tıbbi uygulamalar için bitkilerin antioksidan aktivite özelliği ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. *Althaea Officinalis* L. ismi ile bilinen Hatmi çiçeğinin antibakteriyel, anti-inflamatuar, immünomodülatör, sakinleştirici, yumuşatıcı, bazı semptomlarda olumlu etkileri olmakla birlikte, antioksidan özelliğide bulunmaktadır. Hatmi çiçeği; flavonoid glikozitler, müsilaj, karbonhidratlar, fenolik asitler, tanenler ve flavonoidler gibi önemli antioksidan bileşikler içeriğinde yer almaktadır.

Kanser hastalığının görülme sıklığının gün geçtikçe hastalığa yönelik tedavi araştırmaların önemi artarken, kardiyak toksiste gibi kemoterapi ilaçlarına bağlı komplikasyonların ortadan kaldırılması ya da azaltılması için yapılan çalışmalar artmaktadır. Yapılan literatür taramalarında bitkisel tedavilerin kullanımının arttığı görülmektedir. Bu bilgiler ışığında deneysel olarak oluşturulan doksorubisine bağlı kardiyak toksistide Hatmi Çiçeği (*Althaea Officinalis* L.)'nin etkinliğinin araştırılması bilime katkı sağlayacaktır.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ.....	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	III
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Kanserin Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Kanserde Etiyolojik Risk Faktörleri	3
2.1.3. Kanser Sınıflandırılması	4
2.1.4. Kanserde Tedavi Yöntemleri	5
2.2. Kanser Tedavisinde Kullanılan Antrasiklin Grubu İlaçlar.....	10
2.2.1. Antrasiklin İlaçların Etkileri	12
2.2.2. Antrasiklin İlaçların Kimyasal Yapıları.....	13
2.2.3. Antitrisiklin İlaçlardan Doksorubisin.....	15
2.2.4. Antitrisiklinler ve Kardiyotoksisite.....	16
2.2.5. Antrasiklin İlaçların Endikasyonları ve Kardiyotoksisite açısından Maksimum Kümülatif Dozları	20
2.2.6. Kardiyotoksisitenin Belirlenmesi.....	21
2.3. Hatmi Çiçeği (<i>Althaea officinalis</i> L.).....	28
2.3.1. Hatmi Çiçeği (<i>Althaea officinalis</i> L.) Tanımı ve İçeriği.....	28
2.3.2. Hatmi Çiçeği (<i>Althaea officinalis</i> L.) Etkileri.....	29
3. MATERYAL VE METOT	31
3.1. Etik Kurul Onayı.....	31
3.2. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	31
3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	31
3.4. Hayvan Seçimi ve Uygulama Süreci.....	31

3.5. Çalışma Grupları	32
3.6. Biyokimyasal Ölçüm.....	32
3.7. Histopatolojik Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	34
4.2.EKG Bulguları	38
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer-Amerikan Kanser Komitesi
CK	: Creatin Kinaz-Kreatin Kinaz
CK-MB	: Creatin Kinaz Myocardial Band- Kreatin Kinaz Miyokardiyal İzofomu
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNR	: Daunorubisin
DOX	: Doksorubisin
D	: Doksorubisin Grubu
D+H	: Doksorubisin + Hatmi Çiçeği Grubu
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group-Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EPI	: Epirubisin
GSH	: Glutathione Sulfhydryl group- Glutasyon Sülfhidril-Glutasyon
H	: Hatmi Çiçeği Grubu
IDA	: İdarubisin
IT	: İmmünoterapi tedavisi
K	: Kontrol Grubu
KT	: Kemoterapi
KY	: Kalp Yetmezliği
MDA	: Malondialdehyde- Malondialdehit
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör Lenf Metastaz
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
WHO	: World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Antrasiklin Kardiyotoksisitesi Kriterleri (DSÖ).....	21
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Adriamisin, Daunorubisin, Epirubisin ve Idarubisin'in Yapıları	15
Şekil 2. Doksorubisinin yapısı	15
Şekil 3. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksosite ve kanser hücresi ölümünün önerilen mekanizmaları	19
Şekil 4: Kanda LDH değerleri	34
Şekil 5. Kanda troponin düzeyleri	35
Şekil 6. Kanda CK düzeyleri.	35
Şekil 7. Kanda CK-MB düzeyleri.....	36
Şekil 8. Kanda MDA-serum düzeyleri.....	36
Şekil 9. Kalp dokusunda MDA düzeyleri	37
Şekil 10. Kanda GSH düzeyleri.	37
Şekil 11. Kalp dokusunda GSH-Kalp Dokusu Düzeyleri.....	38
Şekil 12. Her gruba ait EKG bulguları	39
Şekil 13. EKG'de kalp hızı.	40
Şekil 14. EKG'de PR aralığı.....	40
Şekil 15. EKG'de QRS aralığı.	41
Şekil 16. EKG'de QTc aralığı.....	41
Şekil 17. Kontrol grubu, kalp dokusu	43
Şekil 18. Hatmi çiçeği grubu, kalp dokusu	43
Şekil 19A. Doksorubisin grubu, kalp dokusu	44
Şekil 19B. Doksorubisin grubu, kalp dokusu	44
Şekil 19C. Doksorubisin grubu, kalp dokusu	45
Şekil 20: DOX+H grubu, kalp dokusu	45

Ratlarda Doksorubisin ile İndüklenen Kardiyak Toksisitede Hatmi Çiçeği (*Althaea officinalis* L.)'nin Etkinliğinin Araştırılması

ÖZET

Çalışmamızda da ratlarda doksorubisin ile indüklenen kardiyak toksisitede Hatmi çiçeği (*Althaea officinalis* L.) terapötik etkisi amaçlanmıştır. Gruplar kontrol (K, n=7), Hatmi çiçeği (H, n=7), doksorubisin (D, n=7) ve doksorubisin + Hatmi çiçeği (D+H, n=7) şeklinde oluşturulmuştur. Ratlara 7 gün boyunca H ve D+H gruplarına oral olarak 250 mg/kg dozunda Hatmi çiçeği ekstraktı, K ve D gruplarına ise oral olarak sadece su verilmiştir. Uygulamanın beşinci gününde D ve D+H gruplarına kardiyotoksite oluşturmak için tek doz intraperitoneal 20 mg/kg doksorubisin uygulanmıştır. Ratlar çalışma sonunda (7. gün) anestezi altında EKG verileri alınmış ve ötanazi işlemine tabi tutulmuştur. Tüm hayvanlarda kan (kalpten) ve doku (kalp) örneği alınmıştır. Kalp hızı ve QTc hem D grubu hem de D+H grubunda K ve H grubuna göre azalmıştır. QRS D grubunda K grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür. D grubunda laktat dehidrogenaz (LDH) K ve H gruplarına göre artmıştır. Troponin D grubunda diğer gruplara göre yükselmiştir. Serum malondialdehit (MDA) D ve D+H gruplarında K ve H gruplarına göre artmıştır. MDA kalp dokusunda D grubunda K ve H gruplarına göre artmıştır. Kalp dokusundaki glutatyon (GSH) D grubunda K ve H gruplarında azalmıştır. D+H grubunda kalp dokusu GSH H grubuna göre azalmıştır. D grubunda K ve H grubuna göre kalp dokularında şiddetli hiperemi, subendokardiyal ve miyokardiyal alanlarda kanama şekillendiği ve iki alanda fokal nekroz tespit edildi. D+H grubunda D grubuna kıyasla hipereminin şiddetinde azalma meydana geldiği, subendokardiyal ve miyokardiyal kanama alanlarının daha az olduğu görüldü. Sonuç olarak, doksorubisin ile indüklenmiş kardiotoksisite üzerine Hatmi çiçeğinin terapötik etkileri olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Doksorubisin, EKG, Hatmi çiçeği, Rat, Troponin

Investigation of the Effectiveness of Marshmallow Flower (*Althaea officinalis* L.) on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats

SUMMARY

In our study, the therapeutic effect of Marshmallow flower (*Althaea officinalis* L.) on doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats was aimed. The groups were formed as control (K, n=7), marshmallow flower (H, n=7), doxorubicin (D, n=7) and doxorubicin + marshmallow flower (D+H, n=7). H and D+H groups were given 250 mg/kg dose of marshmallow flower extract orally and K and D groups were given only water orally for 7 days. On the fifth day of administration, D and D+H groups received a single intraperitoneal dose of 20 mg/kg doxorubicin to induce cardiotoxicity. At the end of the study (day 7), ECG data were obtained under anesthesia and the rats were euthanized. Blood (from the heart) and tissue (heart) samples were obtained from all animals. Heart rate and QTc decreased in both D and D+H groups compared to K and H groups. QRS was significantly increased in the D group compared to the K group. Lactate dehydrogenase (LDH) was increased in D group compared to K and H groups. Troponin was increased in D group compared to other groups. Serum malondialdehyde (MDA) increased in D and D+H groups compared to K and H groups. MDA in heart tissue increased in D group compared to K and H groups. Glutathione (GSH) in heart tissue decreased in D group compared to K and H groups. GSH in heart tissue decreased in D+H group compared to H group. Severe hyperemia, hemorrhage in subendocardial and myocardial areas and focal necrosis in two areas were detected in D group compared to K and H groups. In the D+H group, the severity of hyperemia decreased and subendocardial and myocardial hemorrhage areas were less in the D group compared to the D group. In conclusion, it was determined that marshmallow flower has therapeutic effects on doxorubicin-induced cardiotoxicity.

Key words: Doxorubicin, ECG, Marshmallow flower, Rat, Troponin

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Son yıllarda tüm Dünya’da teknolojinin gelişmesi, yaşam süresinin uzaması, kronik hastalıkların ve kanser vakalarının artması ile birlikte bakım sürecinin uzaması ve kanser tedavisi maliyetlerinde artış görülmektedir. Kanserın görölme sıklığının artması tanı, tedavi ve tedaviye bağıli komplikasyonların da görölmesi ile birlikte tüm bu süreçlere yönelik tedavide yenilikçi uygulama arayışları hız kazanmıştır.

Günümüzün sağık sorunlarından en önemli biri haline gelen kanser; insan yaşamını her yönden olumsuz etkilemekte, vücudun farklı bölümlerindeki hücrelerin anormal ve kontrolsüz bir şekilde büyüyüp çoğalmasıyla karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Kocamaz ve Düger 2017, Kurt ve ark. 2020).

Dünya genelinde her altı ölümden biri olan kanser, ölüme neden olan sebepler arasında Dünya’da ikinci sırada yer almaktadır (Yıkar ve ark. 2025). Dünya çapında kanser insidansı ve mortalite yükü, çevresel karsinojen ajanlara maruziyetin artması sonucunda her geçen gün artmaktadır (Kurt ve ark. 2020, Sung ve ark. 2020). Dünya çapında 2020 yılında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kansere bağıli ölüm meydana geldiğı tahmin edilmektedir (Sung ve ark. 2020). 2015 yılında, Türkiye’de kanser insidansı yüz binde 212,6 olduğı belirtilmiş; toplam 167.463 kişiye yeni tanı kanser olduğı bildirilmiştir (Kurt ve ark. 2020). 2024 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre; Türkiye geneli 2023 yılı ölüm nedenleri incelendiğinde; ilk sırada %33,4 ile dolaşım sistemi hastalıkları, ikinci sırada %15 iyi huylu ve kötü huylu tümörler ve %13,2 ile solunum sistemi hastalıkları yer almaktadır (Anonim 2025a). Dünya genelinde 2030 yılında kanser hastasının 24 milyona ulaşacağı ve 17 milyon kişinin de kanser sebebi ile hayatını yitireceğı öngörülmektedir (Büyük ve Akkuş 2022).

Kanser tanısı olan hastalara uygulanan tedaviye bağıli komplikasyonlar ve geç yan etkiler görölmekte bununla birlikte kardiyak hastalık ve kardiyotoksosite en önemli uzun dönem komplikasyonlardandır. Antrasiklinler, proteazom inhibitörleri, siklofosamid, trastuzumab, 5-florourasil, tirozin kinaz inhibitörleri, anti-anjiyogenez ajanlar ve immün

kontrol noktası inhibitörleriyle kardiyovasküler hastalık riskini artmaktadır. Ayrıca kanser tedavisi alan hastalar, ömür boyu yüksek kardiyovasküler hastalık riskiyle karşı karşıya kalmaktadır (Skitch ve ark. 2017, Zheng ve ark. 2017).

Kemoterapi alan hastalarda kullanılan ilaçlardan olan antrasiklinler (Doksorubisin, Daunorobisin, Epirubisin), alkilleyici ajanlar (Siklofosfamid, İfosfamid, Sisplatin, Busulfan, Mitomycin), vinka alkaloidleri, sitarabin, fluorourasil, pakitaksiel, asparajinaz, transtuzumab ve etoposid kardiyotoksikite yan etkisi olan kemoterapötik ilaçlardır ve doksorubisin en çok kullanılan kemoterapötikler arasında yer almaktadır (Zheng ve ark. 2017).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Kanserin Tanımı ve Epidemiyolojisi

Bir organizmada hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalıp birikmesiyle oluşan, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu karmaşık bir hastalık olan kanser, geçmişten bu yana insanlarda sıkça görülmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Baykara 2016).

Dünya’da ölüme neden olan en önemli hastalıklardan biri olan kanser; tarama ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen ciddi halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir. Dünya çapında kanserli hasta sayısı hızla artmakta olup her altı ölümden biri kanser kaynaklıdır ve birçok ülkede erken ölüm nedenlerinin birinci veya ikinci sırasında yer almaktadır (Anonim 2025b). TÜİK 2024’e göre; Türkiye’de kanser 2023 yılında ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra gelen en sık ikinci ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (Anonim 2025a).

İnsidansı en yüksek kanser tiplerine bakıldığında DSÖ verilerine göre en çok görülen kanser türlerinin başında meme kanseri gelmekte daha sonra sırasıyla; prostat kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser ve serviks kanseri yer almaktadır (Anonim 2025b). Erkeklerde en sık akciğer, prostat ve kolorektal kanserleri görülürken; kadınlarda ise meme, kolorektal ve akciğer kanserleri görülmektedir (Anonim 2025c).

2.1.2. Kanserde Etiyolojik Risk Faktörleri

Geçmişte kanser ve kanserin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen gelişen teknolojinin ilerlemesiyle kanser kavramı artık açıklanmaktadır (Anonim 2025d). Literatürde gen aktarımı, genetik mutasyon ve vücuttaki hormon dağılımının kanser oluşumu ile ilişkili olduğu belirtilmekte olup aynı zamanda kadınlarda ilk menarş yaşı, doğum sayısı, ilk doğum yaşı, menopoza girdiği yaş, sedanter yaşam tarzı, obezite, artan sigara ve alkol tüketimi kanser oluşumunda etkili olan faktörler arasında yer almaktadır (Friedenreich ve ark. 2021, Swaminathan ve ark. 2023).

Sürekli Dünya nüfusunun artması ile yaşlanma oranları ve etiyolojik faktörlere

daha fazla maruz kalması sebebiyle kanser vakalarında artış görülmekte ve bu durum, gelecekte kanserin görülme oranının ciddi ölçüde yükselmesi beklentisini doğurmaktadır (Yıkar ve ark. 2025). Kanser vakalarındaki artış oranı hem dünyada hem de ülkemizde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte mevcut artış oranı hala devam ederse literatüre göre 2030 yılında yeni teşhis edilen kanser vakaları 27 milyona, kanser kaynaklı ölüm oranının ise 17 milyona ulaşması ve kanser tedavisi alan kişi sayısının 75 milyona çıkması öngörülmektedir (Kolutek ve Avcı 2015).

Kanserin nedenleri, bireyden bireye, toplumdan topluma ve zamana bağlı olarak farklılık göstermekte ve kanserin gelişiminde kalıtsal, bireysel, çevresel ve sosyal alışkanlıklar gibi birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Bireylerin cinsiyetleri, yaşları, yaşadığı coğrafi bölgeler, meslekleri ve sosyo-ekonomik durumları kanser gelişimine en önemli katkıyı sağlayan özellikler arasında bulunmaktadır (Giray ve Ünal 2007). Kansere sebep olan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar; bakteriler, virüsler, parazitler, çevresel faktörler (tütün ve ürünleri, ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, kimyasal maddeler), cinsel yaşam, hormonal faktörler, genetik faktörler, beslenme şekli ve imünsüpresif faktörlerdir (Akdemir ve Can 2020a, Arifoğlu ve ark. 2015).

2.1.3. Kanser Sınıflandırılması

Kanserde sınıflandırma veya evrelendirme sisteminin temel amacı; hastaya en uygun tedavi yönteminin seçimine evreye göre karar vermede ve hastaya süreç hakkında doğru rehberlik etme amacıyla evrelendirmeyi bilmek büyük önem taşımaktadır. Bazı kanser tiplerinde evrelendirmede farklılıklar olsa da günümüzde en sık kullanılan evrelendirme sistemi American Joint Committee on Cancer-Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yapılmış “Tümör Lenf Metastaz (TNM)” sistemidir (Akdemir ve Can 2020b, Eroğlu ve Özkan 2021, Şen ve Aydın 2015). TNM evreleme sisteminde, T; primer kanser odağını, N; nod veya lenf nodunu, M ise; metastaz kavramını ifade etmektedir (Akdemir ve Can 2020b, Şen ve Aydın 2015). Kanser sınıflandırılması kadar kanserli hastaların performanslarının sınıflandırılması da önemlidir (Arcan 2024). Kanserli hastaların performanslarının sınıflandırılmasında; Eastern Cooperative Oncology Group-Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası en sık kullanılan

ölçeklerdendir. Bu skaladaki parametrelere göre; 0 skoru; asemptomatiktir, tam aktif, hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir, 1 skoru; hastada semptomlar mevcut ve hasta tamamen ayakta kalabilmekte, zorlu fiziksel aktiviteleri kısıtlanmasına rağmen ayakta hafif aktiviteleri yapabilir, 2 skoru; semptomatik, hasta günün yarısından daha az süreyi yatakta geçirirken kendi bireysel ihtiyaçlarını yapabilir fakat herhangi bir işte çalışamaz, 3 skoru; semptomatik ve hasta günün yarısından çoğunu yatakta geçirmekte, kendi bakımını yapmakta zorlanabilir, 4 skoru; hasta yatakta ve kendi bakımını yapamamakta ayrıca sandalye veya yatağa bağımlı haldedir, 5 skoru ise; ölümü ifade etmektedir (Şen ve Aydın 2019).

2.1.4. Kanserde Tedavi Yöntemleri

2.1.4.1. Cerrahi Yöntemler

Kanserde cerrahi tedavi yöntemleri çoğunlukla tek başına kullanılmakla birlikte radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte de kullanılmaktadır (Arcan 2024). Onkolojik cerrahilerde temel amaç; kanser hastasının kişisel veya genetik mutasyonlar nedeniyle kanser gelişimi açısından riskini, kanser gelişimini engellemeyi, tanınması, hastayı tedavi etmeyi, hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini arttırmayı kapsamaktadır (Hasbahçeci ve Müslümanoğlu 2015). Bu amaçlar doğrultusunda onkoloji cerrahisi; primer, adjuvan, kurtarma, palyatif, rehabilitatif ve koruyucu cerrahi olarak farklı alanlara özelleşmiştir (Geyikçeli 2023).

2.1.4.2. Radyoterapi Yöntemi

Kanser hastalarının tedavisinde önemli bir rolü olan radyoterapi (RT) yöntemi; malign ve bening tümöre bağlı hastalıklarda iyonizan radyasyonun kullanılması ile yapılan tedavi yöntemlerindendir (Kekilli ve ark. 2023). Günümüzde RT, kanser hastalarının tedavisinde kullanılan önemli bileşenlerden olup kanser hastasının %50'si tedavileri sırasında RT'ye gereksinim duymaktadır (Young ve ark. 2023). RT günümüzde, kanser hastalarının tedavisinde önemli bir bileşendir. RT sırasında olası yan etkileri sınırlamak için toksisite takibi yapmak çok önemlidir (Yakar ve ark. 2024). RT tedavisinde amaç, sağlıklı dokulara en az düzeyde zarar vermek, tanımlanan tümörü ışınlayarak yok ederek

ya da o bölgeyi lokal olarak sınırlandırmaktır (Young ve ark. 2023). RT; primer, kombine, adjuvan ve palyatif tedavi olarak 4'e ayrılmaktadır (Kinhikar ve ark. 2014). Bunlar;

- **Primer Tedavi:** İlk kez kanser tanısı alan hastalara uygulanan tedavi yöntemidir,
- **Kombine Tedavi:** RT ve kemoterapi (KP) eşzamanlı uygulanarak cerrahi operasyon öncesi (tümörü küçültmek amaçlı) ve cerrahi operasyon sonrası (kalan tümörü yok etmek amaçlı) uygulanan tedavi yöntemidir,
- **Adjuvan Tedavi:** Akciğer, meme, pelvis gibi yumuşak doku tümörlerinde sağ kalımı arttırmak amacıyla cerrahi tedavi sonrası uygulanan ve kanserin nüks etme riskini azaltan tedavi yöntemidir,
- **Palyatif Tedavi:** Kanser sonrası uzak organ metastazı görülen hastalarda semptom yönetimi kontrolü amacıyla uygulanan tedavi yöntemidir (Akdemir ve Can 2020b, Baykara 2016, Kinhikar ve ark. 2014).

2.1.4.3. Kemoterapi Yöntemi

Kemoterapi (KT), kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerine karşı seçici öldürücü etkileri olan kanser tedavileri arasında en sık kullanılan yöntemlerden biri olmakla birlikte doğal biyolojik ajanlar ve hormonlar ile yapılan bir tedavi şeklidir (Pekmezci ve ark. 2022, Yıkar ve ark. 2025).

Kanser hücrelerini yok etmek ya da bu hücrelerin büyümesini kontrol altına alma amacıyla uygulanan KT tedavisindeki ilaçların tümü antikanser ilaçlar (sitostatik ilaçlar) olarak adlandırılmaktadır (Pekmezci ve ark. 2022, Uğur 2019). KT'de kullanılan yüzden fazla ilaç ve protokol çeşidi var olmakta ve bu sitostatik ilaçların hücre siklusuna özgü olan ve olmayan türleri şeklinde formları bulunmaktadır (Baykara 2016, Pekmezci ve ark. 2022). Bundan dolayı farklı etki mekanizmalarına sahip olan KT ilaçları, kanserli hücreye aynı anda, farklı şekillerde etki gösterebildikleri için kombine şekilde tedavide kullanılabilir (Akdemir ve Can 2020b). KT'de amaç; hastalığa bağlı oluşan semptomları ve şikayetleri azaltmak ya da ortadan kaldırıp yaşam kalitesini yükseltmek (palyatif), cerrahi ya da RT sonrası hastalığın nüks etmesini azaltmak (adjuvan), cerrahi veya RT öncesi uygulanarak (neoadjuvan) yapılması planlanan lokal tedavileri

kolaylaştırmaktır (Uğur 2019, Yıldız 2015). KT, tedavi edici etkilerinin olmasına rağmen istenmeyen toksik etkilere de (bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, nefes darlığı, uykusuzluk, alopesi, mukozit, ağrı, anemi, yorgunluk, halsizlik, cilt ve göz ile ilgili sorunlar) sebep olmaktadır (Çıtlak ve Kapucu 2015, Pekmezci ve ark. 2022). Tedavi planının uzun sürmesi ve var olan semptomlara bağlı olarak kanserli hastalar fizyolojik, psikolojik ve sosyal yönden etkiler görülmektedir (Cairo ve ark. 2017, Pekmezci ve ark. 2022).

2.1.4.4. İmmünoterapi Tedavisi

Kanser tedavisinde, tümör immünolojisinin çok yeni tedavi yöntemi olarak gündeme gelmiştir. Organizmada yabancı olanı tanıyan ve hafıza sayesinde görmüş olduğu yabancı antijeni tekrar gördüğünde yok etme yeteneğine sahip olan sisteme immün sistem denilmektedir (Özlük ve ark. 2017, Salman ve Dinçkal 2022). İmmünoterapi tedavisi (İT) kişinin kendi bağışıklık sisteminin kanserle mücadele etmek amacıyla kullandığı tedavi yönetmelidir (Larkin ve ark. 2015, Özlük ve ark. 2017). İmmün sisteme ait hücreler, kanser hücrelerini daha iyi tanıyarak, onları hedef alıp, kanserli hücreleri yok etmek amacıyla metastazı önlemeye yardımcı olmaktadır (Salman ve Dinçkal 2022). İT farklı şekillerde etki gösteren tedavileri de kapsamaktadır (Ault 2007, Kapucu 2015). İT bazı kanserlerde tek başına etkili olsa da bazı kanser türlerinde kombine tedavi ile etkisini arttırmaktadır (Arcan 2024). İT’de amaç; tümör hücresi tarafından baskılanarak işlevi azalan immün sistemi tekrar aktive edebilmek ve tümör hücrelerini tanıyacak hale getirebilmektir (Ault 2007, Kapucu 2015, Larkin ve ark. 2015, Özlük ve ark. 2017). İT’de kullanılan başlıca tedavi yöntemleri şunlardır:

- **Monoklonal Antikorlar:** Laboratuar koşullarında üretilerek hastaya verilmekte ve vücudun doğal olarak ürettiği bir antikor gibi davranarak kanserli hücrenin yerini tespit eder ve hücrenin yüzeyine ya da taşıyıcısına bağlanarak yerini belirlemektedir (Ault 2007, Kapucu 2015, Larkin ve ark. 2015). Monoklonal antikorlar İT türü olarak kabul edilse de aynı zamanda hedefe yönelik tedavi türü olarak da sınıflandırılmaktadır (Arcan 2024).
- **İmmün Sistem Kontrol İnhibitörleri:** İmmün sistemin kanser hücrelerine karşı

savaşa geçmesini engelleyerek kontrol mekanizmasını ortadan kaldırıp immün sistemin normal şekilde çalışmasını sağlayan inhibitörlerdir (Arcan 2024). PD-1 (Programmed cell death protein 1), immün sistemde bulunan T hücrelerinde yer alan kontrol proteini olup T hücrelerinin vücudun kendi hücrelerine saldırmasını engellemekle görevlidir (Akdemir ve Can 2020a, Salman ve Dinçkal 2022). Pembrolizumab ve nivolumab PD-1 inhibitörlerine örnek olarak verilebilir ve bu ilaçlar farklı kanser türlerinde etkili olabilmekte ve melanomlar, baş boyun kanserleri ve Hodgkin hastalığı örnek olarak verilebilmektedir (Akdemir ve Can 2020a, Salman ve Dinçkal 2022).

- **Kanser Aşıları:** Virüslere karşı geliştirilen aşılardan farklı olup immün sistem hücrelerinin, kanser hücrelerine karşı saldırı oluşturmalarını sağlayarak etki etmeye çalışan aşılardır (Arcan 2024, Çeşmeci ve ark. 2015). Kanser aşılarının temel amacı hastalığı önlemek yerine bireyde var olan hastalığa karşı immün savunmayı saplayarak savunma sistemini harekete geçirmekte, ayrıca sipuleucel-T FDA, prostat kanserli hastalara uygulanan bir aşı türü kanser İT tarafından da onaylanmıştır (Çeşmeci ve ark. 2015). Viral enfeksiyonları önlemek amacıyla kullanılan aşılardan kanser önlemeyide hedefleyen aşılar bulunmakta olup papilloma virüs enfeksiyonlarını ve bu virüse bağlı olarak görülen kanserleri (serviks kanseri, penis kanseri, vulva kanseri, orofarengial kanserler) önlemede aşılar örnek olarak gösterilmektedir (Baykara 2016, Çeşmeci ve ark. 2015, Salman ve Dinçkal 2022). Ayrıca HPV aşısı da kanser önleme aşıları arasında yer almaktadır (Baykara 2016). HPV aşısının yüksek oranda koruma sağalaması için kişilerin cinsel olarak aktif olmaması gerekli ve 9- 26 yaş aralığında olması gerekmektedir (Çeşmeci ve ark. 2015). HPV aşısı, iki, dört ve dokuz valanlı aşı olarak üç farklı tipte geliştirilmiş, servikal lezyonları ve aşılama öncesinde var olan enfeksiyonu yok etmediği belirtilmekte buna ek olarak genital siğilleri olan, cinsel yönden aktif ve HPV testi pozitif olan bireylere uygulanabilmektedir (Baykara 2016, Çeşmeci ve ark. 2015). Bunlara ek olarak Hepatit B aşısı da hepatit B ilişkili ortaya çıkan karaciğer kanserinin engellenmesi ve önlenmesinde de rolü olduğu tespit edilmiştir (Çeşmeci ve ark. 2015).

2.1.4.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli; hematolojik hastalığı olanlara anormal işlevdeki kan hücrelerinin eradikasyonun sağlanması için uygun dozda KT ve RT uygulamalarını takiben kanserli bireye sağlam olan hematopoetik kök hücrelerinin verilmesi işlemi olarak tanımlanmakta ve 2 farklı şekilde yapılmaktadır (Akdemir ve Can 2020a, Arat ve ark. 2008). Bunlar;

- **Allojenik Kök Hücre Nakli:** Son yıllarda hematolojik malignitelerle birlikte hematolojik malignite, non-malign hastalıklar, otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve sağlıklı vericiden alınan kök hücreler alıcı kişiye yüksek doz KT hazırlama rejiminden sonra nakledilmektedir (Trajkovska ve ark. 2017). Allojenik kök hücre nakli genellikle kardeş gönüllülerden (sibling), ikiz kardeşler arasında (sinjenik) veya akraba dışı gönüllülerden gerçekleşmektedir (Akdemir ve Can 2020b, Uğur 2019).
- **Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli:** Bu nakil ise hasta bireyin kendi kemik iliğinden ya da periferik kanından alınan hematopoetik kök hücrelerinin, yüksek doz nakil sonrası bireye verilmesi ile yapılmaktadır (Trajkovska ve ark. 2017, Uğur 2019). Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu yüksek riskli olmasına rağmen iyileştirici bir tedavi yöntemidir (Kara ve Arıkan,2021).

2.1.4.6. Hedefe Yönelik Tedaviler

Kanser tedavisindeki büyüme faktörü reseptörü, epidermal vasküler endotel büyüme faktörü, tirozin kinaz inhibitörleri ve rapamisinin mekanik hedef inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavi ajanları geliştirilmiş ve bu ajanlar, KT protokollerine ilave edilerek hastaların yaşam süresinin uzatılmasını ve sağ kalım oranlarının arttırılması amaçlanmıştır (Çömlekçi ve Çevik 2019). Hedefe yönelik tedavilerde, hücre içinde ve yüzeyinde yer alan reseptörlere bağlanarak, hücre farklılaşmasını sağlayan sinyalin hücre içine girmesini engellenmekte ve hücrenin farklılaşmasını ve tümörün gelişmesini engellenmektedir (Çömlekçi ve Çevik 2019).

Hedefe yönelik tedaviler, sadece belli parametrelere sahip hastalarda

uygulanmaktadır. KT ve RT sağlıklı hücrelere zarar vermesine rağmen, hedefe yönelik tedavilerde büyüme ve yayılımı önlemek için sadece tümör hücreleri hedef alınmakta böylece daha fazla sağlıklı hücre korunabilmektedir (Çömlekçi ve Çevik 2019, Demirkazık ve Özal 2010, Gökhan ve ark. 2020). Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda çoğunlukla görülen yan etkilere örnek; diyare, elektrolit dengesizliği, yorgunluk, cilt reaksiyonları ve mukozit verilebilirken geleneksel tedaviye bağlı yan etkilerden farklılık göstermekte ve hasta birey tarafından daha iyi tolere edilebilmektedir (Gökhan ve ark. 2020).

2.1.4.7. Hormon Tedavisi

Pozitif meme kanseri ve prostat kanseri için etkili ve toksik olmayan östrojen ve progesteron reseptörünün uygulandığı hormon tedavisi ile yapılan tedavi şeklidir (Baykara 2016, Desai ve ark. 2021). Hormon tedavisinde kullanılan bu ilaçların amacı; vücudun doğal olarak ürettiği hormonun hücreye bağlanmasını sağlarken, kanser hücrelerinin de büyümesini engellemektir (Salman ve Dinçkal 2022). Hormon tedavisi bölgesel olarak ilerlemiş ya da metastatik hastalığı olan kişilerde daha fazla etkili olduğu tespit edilmiştir (Abraham ve Staffurth 2016, Baykara 2016, Desai ve ark. 2021).

2.2. Kanser Tedavisinde Kullanılan Antrasiklin Grubu İlaçlar

Erişkin kanserlerinde en yaygın kullanılan ilaçların başında kemoterapilerden biri olan antrasiklinler gelmektedir. Antrasiklinler, kanserin tedavisinde en çok kullanılan kemoterapik ilaçlardan olup en yaygın meme kanserinde, lenfomalarda ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde tercih edilmektedirler (Baş 2021). Ayrıca, kemik doku ve hepatoblastom, nöroblastom ve wilms tümörü başta olmak üzere çocukluk çağı solid tümörlerinde ve akut lösemide yaygın olarak kullanılan antineoplastik ilaçlardır (Balis ve Holcenberg 2002).

Antrasiklinler, ilk olarak 1950'lerde Farmitalia isimli bir İtalyan araştırma şirketinin kanser tedavisi bulma çalışmaları sonrası bakterilerden üretilmiş ve 1960'larda geliştirilmiş, 13. yüzyıldan kalan bir kale olan “Castel de Monte” civarından temin edilen toprak numunesinde yeni bir aktinomiçes türü olan *Streptomyces Peuceitus*'dan suşu izole

edilmiş ve bu bakterilerin üretmiş olduğu kırmızı renkli bir antibiyotiğin fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrası kanser hücrelerini öldürmede başarılı olduğu bildirilmiştir (Cassinelli 2016). Powis (1989)'e göre ilk olarak 1963'de daunorubisin (DNR) ve bundan 6 yıl sonra ise 1969'da da doksorubisin (DOX) izole edildiği belirtilmiştir (Gündüz 2022). Ayrıca bu ilaçların birçoğu çocuklarda ve genç yetişkinlerde yaygın olarak kullanılmakta, çeşitli solid ve hematolojik kanserlerin tedavi programında yer almaktadır (Sallustio ve Boddy 2021). Ayrıca DSÖ, kanser tedavisine antrasiklinlerden DOX'i ilaçlar listesine rutin olarak eklemiştir (Anonim 2025e). Son yıllarda hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonlarda kanser vakalarının sürekli artışı, antrasiklinlerin anti tümör tedavisinde önemli bir rolü olduğu fakat kardiyotoksisite gibi komplikasyonlar olsa da kullanımının hala devam ettiği görülmektedir (Baş 2021). Aromatik, polisiklik ve kırmızı pigmentli antibiyotik olan antrasiklinler klinik olarak kullanılan anti-tümör ilaçların en büyük sınıfını oluşturmaktadır (Gündüz 2022). Antrasiklinler, çeşitli kanser tiplerinde %50 den %80 oranına yükselmiş 5 yıllık sağ kalıma katkısı olan ve oldukça etkili antikanser ilaçlarından (McGowan ve ark. 2017) olmasına rağmen bu hastaların tedavisinde kardiyak hastalık ve kardiyotoksisite gibi komplikasyonlar görülmekte ve uzun dönemde yan etkileri oranları artmaktadır (Gündüz 2022).

Klinikte en yaygın olarak kullanılan 4 antrasiklin vardır. Bunlar; doksorubisin (DOX), daunorubisin (DNR), epirubisin (EPI) ve idarubisin (IDA)'dır (Tantawy ve ark. 2021). Antrasiklin grubu ilaçların doksorubisin en yaygın olanıdır. Doksorubisin hem erişkin hem de pediatrik popülasyonlarda kullanılmakta olup başta Hodgkin lenfomada daha sonra ise meme kanserlerinde, akut lenfoblastik lösemide, akut miyeloid lösemi, yumuşak doku sarkomları ve akciğer kanseri gibi çok sayıda kanserde tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Asselin ve ark. 2016, Jarfelt ve ark. 2016). DNR; çoğunlukla hem yetişkinlerde hem de pediatrik popülasyonda; ilk başlarda hematolojik kanserlerde daha sonra ise akut lösemilerde, EPI, DOX ile benzer endikasyonlarda, genellikle yetişkinlerde meme kanseri ve çocuklarda relaps sarkom için kullanılmakta ancak IDA ise, yetişkin ve pediatrik kanserlerde kullanımı diğer antrasiklinlere kıyasla hala asgari orandadır (Feijen ve ark. 2019). Ayrıca idarubisin genellikle akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde ilk basamakta tercih edilmekle birlikte, kronik miyeloid lösemi (KML) ve akut lenfositik

lösemi (ALL) tedavisinde de kullanılmaktadır (Baş 2021).

Epirubisin, DOX'dan daha uzun terminal yarı ömre ve daha büyük bir dağılım hacmine sahiptir (DOX terminal yarı ömrü = 1–3 saat, epirubisin 31–35 saat). IDA, türevi olduğu DNR'den daha yüksek hücresel tutulumu sahip olan en lipofilik antrasiklin grubu ilaçtır (McGowan ve ark. 2017). EPI, İDA ve mitoksantron gibi antrasiklinler, DOX'dan çok daha az kardiyotoksiktir fakat kardiyotoksisite tüm antrasiklinlerde sorun olmaya devam etmektedir (Angsutararux ve ark. 2015).

2.2.1. Antrasiklin İlaçların Etkileri

Doksürubisin, kromoforik yapıya sahip trisiklik halka ve buna bağlı 2 özdeş pentapeptit halkasından oluşan bir antrasiklin ilaçlardan olup antrasiklin molekülü tetrasiklik çekirdek ve amino şekerden oluşmaktadır (Edwardson ve ark. 2015). Antrasiklinlerin tetrasiklik kısmı, ilaca kırmızı rengini veren kısım olup, antrasiklinlerin hepsi tetrasiklik halkaya bitişik kinon ve hidrokinon gruplarını bulundurmaktadır. Ayrıca; DNR molekülündeki 14 numaralı karbona hidroksil grubunun bağlanmasıyla DOX oluşmaktadır (Angsutararux ve ark. 2015, Baş 2021). DOX'un suya afinitesi farklı olan farklı maddelere bağlanmasına izin veren en reaktif grup yapıdaki amino- şeker grubunun amino grubunu oluşturmaktadır. Böylece DOX, farklı hücrelerdeki farklı yapılarında farklı miktarlarda birikim göstermektedir (Baş 2021, Edwardson ve ark. 2015).

Antrasiklinlerin etkileri aşağıdaki gibidir:

- Ribo Nükleik Asit (RNA), Topoizomeraz II'nin inhibisyonu ile, polimeraz ve sitokrom C oksidaz enzimlerinin inhibisyonu, DNA hasarının başlatılması ve apoptoz indüksiyonu,
- Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'ya çapraz bağlanma,
- Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) iplikçik ayrımı ve helikaz aktivitesi,
- Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) aralarına girerek (interkalasyon); makro moleküllerin sentezinin inhibisyonu,
- Reaktif oksijen türlerinin (serbest radikallerin) üretimi ve demir şelasyonu; lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı,

- Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'ya bağlanma ve alkalizasyon,
- Direkt membran etkileri,
- Apoptozun indüksiyonu ile etki etmektedir (Minotti ve ark. 2004, Tantawy ve ark. 2021).

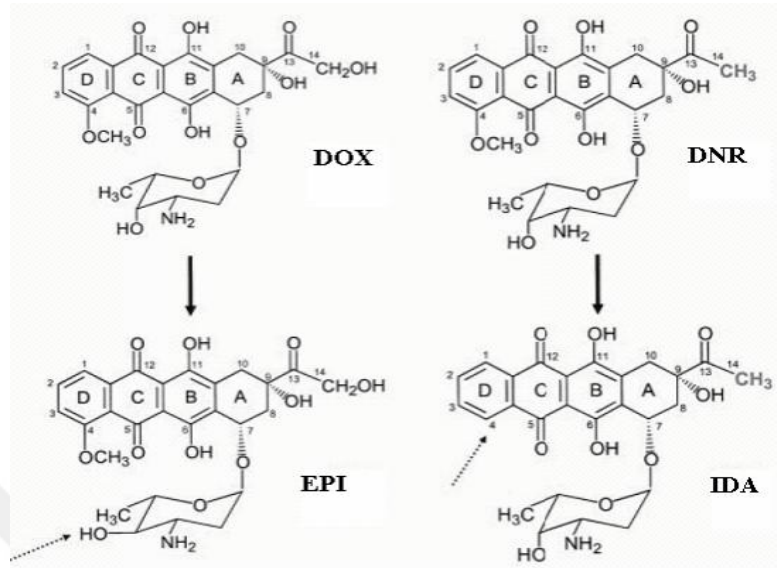
Antrasiklinler, üç boyutlu DNA yapısını düzenleyen ve DNA'nın transformasyon, replikasyon ve rekombinasyonunda görevli enzimler olan topoizomerazlar ile etkileşmektedir. Tek ve çift sarmallı DNA baz çiftlerinin aralarına girerek topoizomeraz II bağımlı DNA kırılmalarına sebep olarak DNA baz çiftlerinin arasına girmeden, interkalasyon oluşmaksızın, topoizomeraz II bağımlı DNA kırılmaları oluşabilmektedir (Cutts ve ark. 2005). Bunun haricinde antrasiklinler enzimsel olarak kimyasal yollarla indirgenerek, demir ve kalpteki oksimiyoglobine etkileşime girerek serbest radikaller oluşturabilirler. Stabil olmayan serbest radikallerin moleküler oksijene elektron aktarımıyla süperoksit radikalleri (hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) oluştuğundan, oksidatif hasar tümör hücresinin öldürülmesinde en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır. Antrasiklinlerin hücre membranı ile doğrudan etkileşimi, sitotoksositeye yol açabilmektedir. Deneysel incelemelerde topoizomeraza bağımlı DNA hasarının en önemli sitotoksik mekanizma olduğu tespit edilmiştir (Cutts 2005, Gündüz 2022).

2.2.2. Antrasiklin İlaçların Kimyasal Yapıları

Antrasiklin ilaçlar, planar bir yapıya sahip olup hidrofobik tetrasiklik antrakinin halkaları nükleusunu oluşturur ve bu halkaların birbirleriyle bağlantısını sağlayan daunosamin adlı suda çözünmeyi mümkün kılan karbonhidratlar bulunmakla birlikte bu karbonhidratların yapısında bulunan kinon halkaları bitişik halkadan elektron alabilme, elektron transfer edebilme ve serbest radikaller oluşturma ve yeteneğine sahiptirler (Edwardson ve ark. 2015). Bu planar yapısında bulunan DNA ve RNA çift sarmallı arasına girmede kolaylık sağlamakla böylece, antrasiklinler DNA ve RNA polimerazlarla etkileşime girerek DNA yapısında bozulmalar sebep olmaktadır. Bu bozulma sonrası DNA, RNA ve protein sentezleri önlenilmekte ve hücre çoğalması S fazında duraksama görülmektedir (Gündüz 2022). Antrasiklin ilaçların tümü fizyolojik PH'da pozitif iyon yüklüdür ve bu yapılar DNA çift sarmal baz çiftleri arasına girerek yapısal değişikliklere

neden olma özelliği kazandırabilmektedir (Cutts 2005, Gatta ve ark. 2002, Gündüz 2022). DNA ve RNA polimerazlarla etkileşime giren antrasiklinler DNA yapısında bozulmalara sebep olurken yeni sentez ve bölünme fonksiyonlarını da S fazında sonlandırmaktadır (Pizzo ve Poplack 2015).

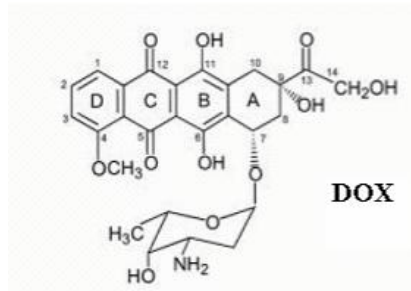
Doksorubisin ve DNR fizikokimyasal özellikleri birbirine benzer olsa da metabolizmaları, biyolojik aktiviteleri ve bazı yönlerden farklılıklar gösterir (Jung ve Reszka 2001). Yapısal olarak DOX ilk klinik kullanımı olan bileşik DNR'nin bir analogu olarak bilinmekte ve bu antrasiklinlerin her ikisi de kimyasal olarak aminoşekerle kaplı bir aglikon halkası içermektedir (Minotti ve ark. 2004). Aglikon halkası, C-B halkalarında kuinon-hidrokuinon gruplarına yakın bir tetrasiklin halkası, D halkasında C-4'te metoksi ve C-13'te karbonille beraber C-9'da kısa bir yan zincirden oluşmakta ve daunozamin olarak adlandırılan şeker, A halkasında C-7'ye bir glikozit bağı ile bağlanmaktadır. Şeker, 3- amino-2, 3, 6-trideoksi-L-fukosil kısmından oluşmaktadır (Şekil 1) (Gatta ve ark. 2002, Gündüz 2022). DOX ile DNR arasındaki tek fark, DOX'nin yan zincirinin primer bir alkol ile sonlanırken DNR yan zinciri bir metille sonlanmış ve DOX ve DNR yapısı arasındaki bu farklılık, aktivite spektrumlarında önemli farklılıklar göstermelerine sebep olmaktadır (Mnotto ve ark. 2004). DOX ve DNR'nin kimyasal yapıları benzer olmasına rağmen DOX çok daha geniş spektrumlu antitümör aktiviteye sahip olmasının yanında DOX ve DNR anti-tümör aktivitesi ve/veya kardiyak toksisiteyle ilgili daha üstün antrasiklinleri belirlemek amacı ile son 20 yıldır yapılan çalışmaların sonucuna göre 2000'den fazla analog olduğu belirtilmiştir (Ahmed ve ark. 2005, Wallace 2003). Bunların dışında sadece EPI ve IDA klinik alanda kullanılmakta ve EPI, amino şekerde 4'-epi analogunun yer değiştirmesiyle oluşan DOX türevinden, IDA ise C-4'te metoksi grubundan yoksun DNR türevindendir (Laurent ve Jaffr  zou 2001).



Şekil 1. Adriamisin, Daunorubisin, Epirubisin ve Idarubisin'in Yapıları (Gatta ve ark. 2002, Gündüz 2022).

2.2.3. Antitrisiklin İlaçlardan Doksorubisin

Kanser hücresinde DOX anti-tümör etkisini; DNA'ya interkalasyon, topoizomerez II aracılı ile DNA onarımının bozulması, serbest radikallerin oluşumu ve oluşan serbest radikallerin hücresel membranlara, DNA'ya ve proteinlere hasar vermesi şeklinde ortaya çıkarmaktadır (Zhang ve ark. 2012). DOX; antrakinon, kromofor ve aminoglikozidlerden oluşan dört halkadan oluşmakta, daunorubisinden farkı ise C14 pozisyonunda hidroksil halkası taşımasıdır (Şekil 3). Yapısındaki bu özellikleri antitümör aktivitelerinin değişkenlik göstermesini sağlamaktadır (Huang ve ark. 2018, Lipshultz ve ark. 2014, Tantawy ve ark. 2020).



Şekil 2. Doksorubisinin yapısı (Huang ve ark. 2018).

Doksorubisin, akut lösemi, malign lenfoma ve çeşitli solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan, oldukça etkili ve yaygın olarak kullanılan, seçici olmayan sınıf I antrasiklin antibiyotiktir (Lipshultz ve ark. 2012, Minotti ve ark. 2004). Doksorubisin, gastrointestinal yoldan absorbe edilemediği için uygulandığı dokularda nekroza yol açması sebebinden dolayı sadece intravenöz olarak uygulanmakta ve uygulama sonrası hızla parçalanır ve daha az aktif olan Doksorubisinol ve Daunorubisinol meydana gelmektedir. İntravenöz yolla uygulanan ilaç, dokularda plazma konsantrasyonunun 5-10 katına ulaşacak şekilde biriktirmekte ve en fazla birikim ise tümör dokusunun bulunduğu alandadır (Ercan 2018, Hideg ve Kalai 2007, Anonim 2025f). İlacın vücuttan atılımı karaciğer ve böbrek yolu ile olmakta, bundan dolayı böbrek ve karaciğer ve fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli doz ayarının yapılması ve dikkatli kullanılması gerekmektedir (Ercan 2018, Hideg ve Kalai 2007). DOX'a bağlı kardiyotoksisitenin altında yatan moleküler mekanizmalar çok faktörlüdür ve hala belirsizdir ancak mitokondriyal disfonksiyon, apoptozis oksidatif stres ve otofaji düzensizliği rol oynamaktadır (Childs ve ark. 2002, Kawaguchi ve ark. 2012). Buna ek olarak kalp yüksek enerji gereksinimi ve mitokondriyal yoğunluğu nedeniyle DOX kaynaklı lipid peroksidasyonuna ve toksisitesine karşı çok hassastır (Simbre ve ark. 2005). Ayrıca, DOX'un etkinliği, en belirgin yan etki olarak kabul edilen ve sonuç olarak tedavinin durdurulmasından yıllar sonra bile sol ventrikül disfonksiyonu, genişlemiş kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinin gelişmesine yol açan kümülatif ve geri döndürülemez olabileceği, bu nedenle kardiyotoksisite nedeniyle DOX'un kullanımı, kardiyovasküler riskler açısından daha dikkatli kullanılmalı ve riskler açısından dikkatli takibi yapılarak değerlendirme yapılmalıdır (Colombo ve ark. 2013, Lipshultz,ve ark. 2010, Lipshultz ve ark.2012).

2.2.4. Antitrisiklinler ve Kardiyotoksisite

Tüm sitotoksik ajanlar gibi, antrasiklinlerin de düşük bir terapötik indeksi vardır, terapötik etki için gereken doz aralığında yanıt eksikliği (az maruz kalma ve/veya direnç) ve doz sınırlayıcı toksisite gözlenir. Daha yeni hedefli sitotoksik olmayan kemoterapilerin aksine, antrasiklin kullanımı 60 yıllık klinik kullanım boyunca ampirik olarak optimize

edilmiştir. Antrasiklin seçimi ve optimum dozu, öncelikle hedef kansere, hastalık evresine ve birlikte uygulanan kemoterapiye dayanır; başlangıç dozu vücut kitle indeksi veya kilo kullanılarak belirlenir, ayrıca yaş, hepatik ve/veya renal fonksiyon ve kardiyovasküler fonksiyon veya risk faktörleri gibi uç noktalar da dikkate alınır (Sallustio ve Boddy 2021). Antrasiklin sonrası meydana gelen geri dönüşümü olmayan kardiyak hasar; kanserli hastalarda antrasikline bağlı kardiyotoksisite gelişimine sebep olacak risk faktörlerinden bazıları; yaş, cinsiyet, kümülatif antrasiklin dozu, var olan kardiyak hastalığının olması, göğüs bölgesine radyoterapi uygulanması ve kardiyotoksik olduğu bilinen kemoterapötik ilaçların alınması ile ortaya çıkmaktadır (Henriksen2018).

Antrasiklinlerin kullanımı her zaman kümülatif antrasiklin dozuyla ilişkili bilinen ilerleyici uzun vadeli kardiyotoksisite riski ile ilişkili ve bu da sistemik maruziyet etki ilişkisini güçlü bir şekilde savunmaktadır. Kardiyotoksisite biyobelirteçlerini kullanarak kümülatif yerine kısa vadeli maruziyet-etki ilişkileri ile ilişkilendirilmiştir. Meme kanseri hastalarında (Liang ve ark.2016) ve solid tümörlü veya lösemili çocuklarda (Krischke ve ark. 2016) ventriküler duvar stresi için biyobelirteçlerin plazma konsantrasyonları (örneğin NT-proBNP dahil natriüretik peptitler) ilk kemoterapi döngüsünü takip eden 24-48 saat içinde başlangıç seviyesine göre önemli ölçüde artarken, kardiyak troponinlerin plazma konsantrasyonları (miyosit hasarı veya ölüm biyobelirteçleri) ikinci kemoterapi döngüsünü takip eden 2 hafta içinde yükselmiştir (Krischke ve ark. 2016). DOX plazma konsantrasyonları ile NT-proBNP'deki artışlar arasında anlamlı doğrusal bir ilişki olduğunu göstermekte (Liang ve ark.2016, Sallustio ve Boddy 2021), kümülatif doksorubisin dozu ile plazma troponin veya natriüretik peptit konsantrasyonları arasında korelasyonlar ve toplam doksorubisin artı doksorubisinol AUC ile troponin konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir. (Krischke ve ark. 2016). Kunarajah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre çocuklarda farmakokinetik-farmakodinamik modelleme kullanılarak, bazal troponin I konsantrasyonlarının önceki kümülatif antrasiklin dozuna bağlı olduğunu ve çalışma sürecinde gözlemlenen troponin I konsantrasyonlarındaki artışın, toplam plazma doksorubisin artı doksorubisinol konsantrasyonları için yarı maksimal etkili konsantrasyonun 11,8 µg/L olduğu maksimum ulaşılabilir yanıt modeliyle açıklanabileceğini görülmüştür (Kunarajah ve ark. 2017).

Böylece, miyosit hasarı ve miyokardiyal disfonksiyon KT'nin ilk döngüsünden itibaren açıkça belirgindir ve en azından tedavinin erken döngülerinde plazma doksorubisin ve doksorubisinol konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Sallustio ve Boddy 2021). Kardiyomiyositlerin rejenerasyon kapasitesi sınırlı olduğundan, hasar ve kayıp muhtemelen her KT döngüsünde birikmekte ve en sonunda bazı hastalarda onarım/uyum mekanizmalarını bozan ve hastalığın kliniğinin ilerlemesine sebep olacak düzeye ulaşmaktadır (Lipshultz ve Herman 2018). Önemli olarak, akut lenfoblastik lösemi için doksorubisin ile tedavi edilen çocuklarla ilgili daha önceki bir çalışmada, tedavinin ilk 90 gününde plazma troponin T ve NT-proBNP konsantrasyonlarındaki artışlar, kemoterapi sırasında ekokardiyografide herhangi bir değişiklik olmaması durumunda 4 yıl sonra bile önemli ekokardiyografik değişikliklerle ilişkilendirildiği belirtilmektedir (Lipshultz ve ark. 2012).

Temel bir antrasiklin yapısı bir şeker bölümü (L-daunosamin) ve yaygın olarak aglikon olarak adlandırılan şekersiz organik bölüm olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır (Şekil 1) (Anonim 2025g).

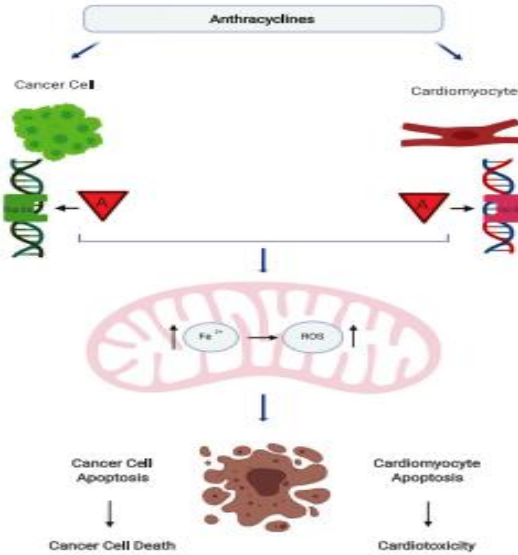
Daunosamin şekeri ve aglikon halka sisteminin düz, aromatik kısmı DNA'ya bağlanırken aglikonun halkasının DNA ve topoizomera II arasında bir köprü görevi olduğu düşünülmektedir (Shaul ve ark. 2013). DNA araya girmesi, tümör büyümesine karşı antrasiklin etkisini başlatır ve aglikon halkaları, kompleksi stabilize etmek için aglikon halkasını DNA'nın uzun eksenini boyunca konumlandırarak DNA'nın iki ipliği arasına yerleşir. Daha sonra daunosamin şekeri, DNA-topoizomera II arayüzündeki DNA'nın küçük oluğuna bağlanarak DNA zehirlenme sürecini başlatır (Shaul ve ark. 2013, Sallustio ve Boddy 2021).

Antrasiklin ilaçlarla ilişkili kardiyotoksisitenin, antrasiklin parçalanması sırasında oluşan sitotoksik serbest radikallerden kaynaklandığı düşünülmekte ve bunlar, NADPH/CYP450 redüktaz tarafından antrasiklin kinonunun hidrokinona bir elektron indirgenmesiyle oluşmaktadır. Önemli serbest radikaller, süperoksit radikal iyonu ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleridir (ROS) (Marinello ve ark. 2018). Süperoksit radikal iyonları, reaksiyona girdiklerinde kardiyotoksik yan etkilere yol açan bir ürün olan

hidrojen peroksit üretmektedir. Katalaz, hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalayan bir enzim ve kendi başlarına zararsızdır ancak hidrojen peroksit, demir iyonunun varlığında Fenton reaksiyonu olarak bilinen süreçle toksik hidroksil radikaline dönüştürülür (Koutsoukis ve ark. 2018).

Antrasiklinlerin normal ferritin-demir mobilizasyonuna müdahale ettiği ve bunun vücutta demir birikmesine neden olduğu bilinmekte ve bu, tedavi sırasında antrasiklinlerin sık kullanımıyla birlikte, antrasiklin tedavisi gören bir hastada sitotoksik hidroksil radikallerinin istikrarlı bir şekilde üretilmesine sebep olmaktadır. Sitotoksik hidroksil radikalleri vücutta ve özellikle kalpte üretilir ve sonuçta akut kardiyotoksisiteye neden olmaktadır (Marinello ve ark. 2018).

Kalp dokusu, düşük miktarda katalaz içermesi nedeniyle antrasiklinlerin neden olduğu serbest radikal hasarına karşı özellikle hassastır ve miyokardda oluşan hidrojen peroksidin Fenton yolunda ilerlemesini zorlar, daha fazla sitotoksik hidroksil radikali üretir ve hastayı antrasiklin tedavisiyle sürdürülen istikrarlı bir kardiyotoksisite yoluna sokar (Şekil 3) (Tanway ve ark. 2021).



Şekil 3. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite ve kanser hücresi ölümünün önerilen mekanizmaları (Tanway ve ark. 2021).

2.2.5. Antrasiklin İlaçların Endikasyonları ve Kardiyotoksisite açısından Maksimum Kümülatif Dozları

Antrasiklin terapötik endikasyonları ve kardiyotoksisitenin en aza indirilmesi için önerilen maksimum yaşam boyu kümülatif dozlar aşağıdaki gibidir (Avustralya İlaç El Kitabı: Rossi Ed. 2014)

- Doksorubisin (konvansiyonel IV formülasyonu): Akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, manto hücreli lenfoma, multipl miyelom, meme kanseri, endometrial kanser, baş ve boyun tükürük bezi kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, yumuşak doku sarkomları, Ewing sarkomu, osteosarkom, mesane/ürotelyal kanserde kullanılmaktadır. Maksimum kümülatif dozu; yetişkinlerde 550 mg/m^2 (yaşlılarda $400\text{--}450 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülür); çocuklarda $300\text{--}350 \text{ mg/m}^2$ 'dir.
- Doksorubisin (pegile lipozomal IV formülasyonu): Meme kanseri (metastatik), yumurtalık kanseri (tekrarlayan), AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu, multipl miyelom tanılarında endikedir. Kümülatif dozu tanımlanmamıştır. Daunorubisin (IV formülasyonu): Akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, yaygın solid tümörlerde endikedir. Kümülatif dozu yetişkinlerde 550 mg/m^2 (yaşlılarda/yüksek doz siklofosfamid/mediastinal radyasyon/kardiyak hastalık öyküsü olanlarda $400\text{--}450 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülür); çocuklarda ise $300\text{--}350 \text{ mg/m}^2$ 'dir
- Epirubisin (IV formülasyonu): Meme kanseri, yumurtalık kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, Hodgkin dışı lenfoma, yumuşak doku sarkomu, mesane kanserinde endikedir. Maksimum kümülatif dozu yetişkinlerde 900 mg/m^2 (yaşlılarda 500 mg/m^2 'ye düşürülür); çocuklarda ise 400 mg/m^2 'dir.
- İdarubisin (IV ve oral formülasyon): Akut miyeloid lösemi, akut promyelositik lösemi, akut lenfoblastik lösemi de endikedir. Maksimum kümülatif dozu yetişkinlerde 400 mg/m^2 oral, 160 mg/m^2 IV; çocuklarad ise 90 mg/m^2 IV'dir.

2.2.6. Kardiyotoksisitenin Belirlenmesi

Kardiyotoksisiteyi tanımlamak için DSÖ tarafından tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). Hastanın ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %50'nin altına düşmesi ya da tedavi öncesi bazal değere göre %10 azalması sistolik disfonksiyonun olarak tanımlanmaktadır (Sahna ve ark. 2003).

Tablo 1. Antrasiklin Kardiyotoksisitesi Kriterleri (DSÖ) (Lewitt 2005)

DSÖ SINIFLAMASI					
TOKSİSİTE	0	1	2	3	4
Aritmi	Yok	Asemtomatik ya da tedavi gerekmiyor	Tekrarlayıcı, tedavi gerekmiyor	Tedavi gerekiyor	Hipotansiyon, VA Defibrilasyon
Kardiyak Fonksiyon	Normal	Asemtomatik başlangıç değere göre EF<%20 ↓	Asemtomatik başlangıç değere göre EF>%20 ↓	Hafif KKY ya da tedavi ile KKY gerilememiş ise	Ağır KKY
Ekokardiyografi FK	>%30	%24-≤ 30	>%20-≤25	>%12-≤20	%≤15
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FK: Fraksiyonel Kısılma, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, VA: Ventriküler Aritmi					

Kardiyak troponinler ve NT-proBNP gibi biyobelirteçlerdeki değişiklikleri izlemek, subklinik kardiyotoksisitenin erken dönem teşhisini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Ek olarak, konsantrasyon-tepki ilişkileri, antrasiklin farmakokinetiğindeki bireyler arası değişkenliğin hem hematolojik toksisite hem de kardiyotoksisite riskindeki bireysel farklılıklara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda mevcut dozaj önerileri, antrasiklin klirensini etkilediği bilinen fizyolojik parametrelere (yaş, hepatik/renal fonksiyon, BSA/ağırlık) dayalı ilk dozaj ayarlamasını içermesine rağmen, statik ilk dozaj hesaplamalarından modellenmiş farmakokinetik

tabanlı dozaj kişiselleştirmesine geçmek, özellikle çocuklarda daha duyarlı, hasta merkezli bir yaklaşım sağlayabilir.

Doksürubisin tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisite gelişimini erken dönemde saptamak için hastanın yakın takip ve uzun süreli izleminin yapılması önerilmekte ve irreversible konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati gelişiminin böylece önlenileceği belirtilmektedir (Birtle 2000). Bu sebeple kardiyotoksisiteyi tespit edip önlemek amacıyla birçok testler geliştirilmiştir. Bunlar;

- **Fizik Muayene:** DOX'a bağlı kalp yetmezliklerini diğer kalp yetmezlewrinden ayırt edebileceğimiz bilinen farklılık bulunmamaktadır. Fiziksel muayenede boyunda venöz dolgunluk, periferde ödem, ortopne ve hepatomegali gibi bulgular ile sağlanabilmektedir (Ercan 2018).
- **Akciğer Grafisi:** DOX kardiyotoksisinde zamanla kalp yetmezliğinde bağlı kardiyomegali ve pulmoner ödem bulguları göze çarpmaktadır (Lewitt 2005).
- **Elektrokardiyografi (EKG):** Antrasiklin ilaçları ile tedaviden sonra EKG'de aritmi gibi bulgulara rastlanabilir. Bu aritmiler QT süresinde uzama, sinüs taşikardisi, QRS voltajında azalma, T dalgasında düzelme, supraventriküler ve ventriküler aritmilerdir. Erken dönemde en sık görüleni sinüs taşikardisidir (Bansal ve ark. 2019). Antrasiklin dozuna bağlı olarak QT intervalinde uzama bildirilmiştir (Birtle 2000).
- **Ekokardiyografi (EKO):** Ekokardiyografi kalbin çalışmasının değerlendirilmesinde kullanılan tanı yöntemlerindendir. Ayrıca uygulayan uzmanın deneyimi ve zaman gerektiren bir uygulama açısından da bazı dezavantajları mevcuttur (Thavendiranathan ve ark. 2014). EKO ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar gibi farklı verilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) ölçümleri gerek duyulmaktadır (Rossi 2014). EF ölçümleri antrasiklin ile oluşan kardiyotoksisitede başta tespit etmede yetersizdir; çünkü miyosit kaybı seviyesi uygun seviyeye gelmesikçe EF'de anlamlı bir azalma oluşmaz (Sallustio ve Boddy 2021).

Sistolik fonksiyonların teşhisinde fraksiyonel kısalma (FK) daha etkin kullanılmaktadır ve %29 altına düştüğü durumda sistolik disfonksiyonun meydana geldiği belirtilir. DOX dozuna bağlı olarak FK'da orantılı olarak azalmaktadır (Sallustio ve Boddy 2021).

- **Radyonüklid Görüntüleme:** Nnon-invaziv yöntem olan görüntülemeye ise hem diyastolik hem de sistolik parametreler hakkında değerlendirilme yapılabilir fakat erken dönemde etkin bir teşhis yöntemi değildir (Birtle 2000).
- **Endomiyokardiyal Biyopsi:** Kalp kateterizasyonu yapılan biyopsi antrasiklin toksisitesinin teşhisinin konulmasında en etkin yöntemdir (Michel ve ark., 2019).
- **Biyokimyasal Testler:** Miyokard hasarını ortaya koymada en etkili yöntemlerdendir. Özellikle kardiyospesifik markırlar diğer yöntemlerle desteklendiğinde erken dönemde teşhisin konulmasında önem arz etmektedir (Sallustio ve Boddy 2021).
- **Natriüretik peptitler:** Beyin natriüretik peptid (BNP) ve Atrial natriüretik peptid (ANP) kardiyotoksiteyi teşhisi açısından önemlidir. Özellikle sol atrium basıncı artışında atriyaumlardan ANP salgılanır, BNP ise ventrikül duvar gerilimine bağlı olarak salgılanır (Wilkins ve ark. 1998)
- **Endotelin-1:** Miyokard ve endokard hücreleri ve vasküler endotelden sentezlenen vazokonstriktör bir peptid olarak tanımlanmaktadır. DOX alan hastalarda EF ve KF'de azalma görülmemesine rağmen endotelin-1 düzeylerinde artış belirlenmiştir (Gokcimen ve ark. 2007).
- **Troponin:** Kardiyotoksiste, özellikle antrasiklinler ve diğer sitotoksik ilaçlar gibi ajanlarla kemoterapi gören hastaların yönetiminde önemli bir endişe kaynağıdır. Kardiyak troponinler, özellikle troponin I (TnI) ve troponin T (TnT), kardiyotoksitenin erken tespiti ve izlenmesi için önemli biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır. Bu troponinlerin yüksek seviyeleri, çeşitli kemoterapötik ajanlara bağlı olarak ortaya çıkabilen ve olumsuz kardiyak olaylara yol açan miyokardiyal hasarı gösterir.

Araştırmalar kardiyak troponinlerin miyokardiyal hasarın hassas ve spesifik göstergeleri olduğunu göstermiştir. Örneğin, Olofinsan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, loperamid uygulamasının kardiyak troponin I'de önemli yükselmelere neden olduğu ve bunun da akut kardiyak toksisiteye işaret ettiği vurgulanmıştır (Olofinsan ve ark., 2018). Benzer şekilde, Tzolos ve arkadaşları, antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I seviyelerinde dinamik değişiklikler bildirerek troponinlerin kardiyotoksisite için öngörücü belirteçler olarak rolünü güçlendirmiştir (Tzolos ve ark., 2020). Troponinlerin öngörücü değeri, kemoterapi sırasında troponin seviyelerinde artış olmayan hastaların kardiyotoksisite geliştirme riskinin daha düşük olduğunu gösteren Alanazi'nin bulgularıyla daha da desteklenmektedir (Alanazi, 2024).

Yararlarına rağmen, troponin seviyelerinin ilaca bağlı kardiyotoksisite bağlamında yorumlanması karmaşık olmaya devam etmektedir. Mohamed ve arkadaşları, troponinlerin miyokardiyal hücre ölümünün güvenilir göstergeleri olmasına rağmen, yükselmelerinin hasarın zaten meydana geldiğini ima ettiğini ve kardiyotoksisitenin erken belirteçleri olarak etkinlikleri hakkında soruları gündeme getirdiğini belirtmiştir (Mohamed ve ark., 2019). Bu endişe, fosfin gazına maruz kalan hastalarda ciddi miyokardiyal hasara işaret eden yüksek troponin I seviyeleri gözlemleyen Wahab ve arkadaşlarının bulgularında da yankılanmaktadır (Wahab ve ark., 2020). Dahası, troponin ölçümünün zamanlaması kritiktir; örneğin Michel ve arkadaşları, kardiyotoksisite riskini doğru bir şekilde değerlendirmek için kemoterapi döngülerinden önce ve sonra troponin seviyelerinin izlenmesinin önemini vurgulamıştır (Michel ve ark. 2019).

Troponinlerin biyobelirteç olarak rolü antrasiklinlerin ötesine uzanmaktadır. 5-fluorourasil (5-FU) tedavisi bağlamında, çalışmalar troponin yükselmesi ile ilgili tutarsız sonuçlar göstermiştir. Turhan ve arkadaşları, 5-FU uygulamasını takiben troponin I seviyelerinde önemli bir değişiklik bulamamıştır; bu da troponinlerin antrasiklin dışı ajanlardan kaynaklanan kardiyotoksisiteyi tespit etmede o kadar etkili olmayabileceğini düşündürmektedir (Turhan ve ark., 2016). Bununla birlikte, diğer

alışmalar troponindeki küçük yükselmelerin bile olumsuz kardiyak sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermiş ve kemoterapi sırasında sürekli izleme ihtiyaının altını çizmiştir (Moghaddam ve ark. 2023).

- **Kreatin Kinaz (CK) ve CK-MB:** Kreatin kinaz (CK), özellikle de miyokardiyal izoformu CK-MB, kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. CK-MB ağırlıklı olarak kardiyak dokuda bulunur ve serumda yükselmesi miyokardiyal hasarın iyi bilinen bir belirticidir. Bu biyobelirteç, kardiyotoksik etkileri ile bilinen doksorubisin gibi kemoterapötik ilaçlar da dahil olmak üzere çeşitli kardiyotoksik ajanlar bağlamında çok önemlidir.

alışmalar, miyokardiyal hasara yanıt olarak CK-MB seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir. Örneğın, Sirwi ve arkadaşları, CK-MB'nin miyosit hasarının spesifik bir göstergesi olarak hizmet ettiğini ve ysek seviyelerin kalp kası hasarını yansıttığını vurgulamıştır (Sirwi ve ark., 2022). Bu durum, serum CK ve CK-MB seviyelerinin, özellikle belirli bileşiklerin neden olduğu kronik kardiyotoksisite bağlamında, kalp hasarını tespit etmede yaygın olarak kullanıldığını kaydeden Jiang ve arkadaşları tarafından da desteklenmektedir (Jiang ve ark., 2023). CK-MB'nin kardiyak doku için özgüllüğü, kardiyotoksisitenin teşhisi ve izlenmesinde klinisyenler için değerli bir araç olmasını sağlar.

Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite bağlamında, CK-MB seviyeleri genellikle laktat dehidrojenaz (LDH) ve troponinler gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte yükselir. Örneğın, Sirwi ve arkadaşları doksorubisin tedavisinin CK-MB ve LDH seviyelerinde artışa yol aarak önemli miyokardiyal hasara işaret ettiğini bildirmiştir (Sirwi ve ark., 2022). Bu belirteçlerin yükselmesi yalnızca akut hasarın göstergesi olmakla kalmaz, aynı zamanda kemoterapi gören hastaların yaşadığı kardiyotoksisitenin ciddiyeti ile de ilişkilidir (Yu ve ark., 2020). Ayrıca, alışmalar oksidatif stresi azaltmayı amaçlayan müdahalelerin CK-MB seviyelerindeki artışı hafıfletebileceğini göstermiştir ve bu da kardiyotoksisiteyi yönetmek için potansiyel bir terapötik yol önermektedir (El-Sayed ve ark. 2016, Karim ve Shaik 2024).

Dahası, CK-MB düzeyleri ile kardiyotoksisite arasındaki ilişki doksorubisinin ötesine uzanmaktadır. Örneğin, El-Sayed ve arkadaşları, çeşitli koruyucu ajanların ilaca bağlı kardiyotoksisite modellerinde CK-MB seviyelerini azaltabileceğini göstererek, enzimin miyokardiyal korumayı değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak rolünü vurgulamıştır (El-Sayed ve ark., 2015). Benzer şekilde, siklofosamid ve 5-florourasil gibi diğer kardiyotoksik ajanlarla ilgili çalışmalar da CK-MB'de yükselmeler olduğunu göstermiş ve farklı terapötik bağlamlarda önemini güçlendirmiştir (Nagi ve ark. 2011, Gupta ve ark. 2013).

- **Reaktif oksijen türleri (ROS):** Reaktif oksijen türleri (ROS), özellikle doksorubisin gibi kemoterapötik ajanlar bağlamında kardiyotoksisitenin patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. ROS üretimi, doksorubisinin oksidatif stresi indüklediği ve kardiyak dokularda önemli hasara yol açtığı birincil mekanizmadır. Bu oksidatif stres, artmış lipid peroksidasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve nihayetinde hücre ölümü ile karakterizedir.

Doksorubisinin kardiyomiyositlerde ROS seviyelerini yükselttiği ve bunun da oksidatif hasara ve apoptoza katkıda bulunduğu bilinmektedir. Zhang ve arkadaşları, doksorubisin tedavisinin ROS üretimini önemli ölçüde artırdığını, bunun da süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin azalmış aktivitelerinin yanı sıra lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan yüksek malondialdehit (MDA) seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cao ve ark. 2024). Bu bulgu, ROS'un oksidatif strese ve ardından kardiyomiyosit hasarına aracılık etmedeki rolünün altını çizmektedir.

ROS aşırı üretimi ile ilişkili mitokondriyal disfonksiyon, doksorubisin ile indüklenen kardiyotoksisitede kilit bir faktördür. Li ve arkadaşları, ROS kaynaklı mitokondriyal hasarın hücre ölümüne yol açtığını vurgulayarak, ROS birikiminin doksorubisinin kardiyotoksik etkilerine önemli bir katkıda bulunduğunu vurgulamıştır (Li ve ark., 2022). Ayrıca Hu ve arkadaşları, aşırı ROS üretiminin DNA hasarına neden olabileceğini ve mitokondriyal fonksiyonu bozabileceğini, bunların da kalp hücrelerinde apoptotik yolları aktive eden kritik olaylar olduğunu belirtmiştir (Hu ve ark., 2019).

Doksozobisine ek olarak, diğerkemoterapötik ajanlar da ROS üretimini indükleyerek kardiyotoksisiteye yol açmaktadır. Örneğın, Tang ve arkadaşları antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitenin oksidatif stresle yakından bağlantılı olduğunu, yüksek ROS seviyelerinin kardiyomiyositlerde geri dönüşü olmayan hasarla sonuçlanan sitotoksik sinyalleri tetiklediğini bildirmiştir (Tang ve ark., 2021). Benzer şekilde, Al-Kuraishy ve Al-Gareeb daunorubisinin oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu indüklediğini gözlemleyerek ROS'un çeşitli kemoterapötik ajanların kardiyotoksik etkilerinin merkezinde olduğu fikrini daha da desteklemiştir (Al-Kuraishy & Al-Gareeb, 2016).

ROS ve apoptoz arasındaki etkileşim özellikle kardiyotoksisite bağlamında önemlidir. Sirangelo ve arkadaşları, aşırı ROS tarafından yönlendirilen oksidatif stresin mitokondriyal membran depolarizasyonuna ve ardından kardiyomiyositlerde apoptoza yol açtığını bulmuştur (Sirangelo ve ark., 2022). Bu apoptotik süreç, kardiyak dokularda enflamasyon ve hücre ölümünün düzenlenmesinde rol oynayan NF-κB yolu gibi oksidatif strese duyarlı sinyal yollarının aktivasyonu ile daha da kötüleşir (Alasmari ve ark., 2022).

- **Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon (GSH):** Malondialdehit (MDA) ve glutasyon (GSH), özellikle doksozobisin gibi kemoterapötik ajanlar bağlamında kardiyotoksisite çalışmalarında kritik biyobelirteçlerdir. MDA, lipid peroksidasyonunun bir yan ürünüdür ve oksidatif stresin güvenilir bir göstergesi olarak hizmet ederken, GSH hücreleri oksidatif hasardan koruyan hayati bir antioksidandır. Bu iki molekül arasındaki denge, kardiyotoksisitenin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında çok önemlidir.

Doksozobisinin oksidatif stresi indüklediği, kardiyak dokularda MDA seviyelerinin artmasına ve GSH seviyelerinin azalmasına yol açtığı bilinmektedir. Çalışmalar, doksozobisin uygulamasının MDA seviyelerini önemli ölçüde yükselttiğini ve bunun da kalp hücrelerinde lipid peroksidasyonunun ve oksidatif hasarın arttığını gösterdiğini ortaya koymuştur (Mohammad ve ark., 2013; Hosseini ve ark., 2022). Ayrıca, Polat ve arkadaşları doksozobisin tedavisinin GSH seviyelerinde belirgin bir düşüşe neden olduğunu, kalbin oksidatif strese karşı koyma yeteneğini tehlikeye attığını ve sonuçta kardiyotoksisiteye yol açtığını göstermiştir (Polat ve ark., 2014).

Bu bulgu, GSH seviyelerindeki azalmanın kalp dokusunun reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı koruyucu mekanizmalarını azalttığı ve böylece oksidatif hasarı şiddetlendirdiği anlayışıyla tutarlıdır (Polat ve ark., 2014).

MDA ve GSH arasındaki etkileşim, çeşitli koruyucu ajanlar bağlamında daha da açıklanmaktadır. Örneğin, antioksidanların uygulanmasının GSH seviyelerini geri kazandırırken MDA seviyelerindeki artışı azalttığı ve böylece doksorubisin kaynaklı toksisiteye karşı kardiyoproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Abdallah ve arkadaşları, doğal ürünlerin kemoterapi kaynaklı toksisite bağlamında GSH seviyelerini artırırken MDA dahil oksidatif stres belirteçlerini etkili bir şekilde azaltabildiğini bildirmiştir (Abdallah ve ark., 2019). Benzer şekilde, omega-3 yağ asitlerinin kardiyoprotektif etkileri, MDA seviyelerini azaltma ve GSH peroksidaz dahil olmak üzere antioksidan enzim aktivitelerini artırma yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir (Uygur ve ark., 2013; Monte, 2024).

Ayrıca, MDA ve GSH arasındaki ilişki sadece doksorubisin bağlamında değil, diğer kemoterapötik ajanlar için de geçerlidir. Çalışmalar, sisplatin ve metotreksatin da yüksek MDA seviyeleri ve azalmış GSH seviyeleri ile karakterize oksidatif stresi indükleyerek kardiyotoksisiteye yol açtığını göstermiştir (Bahadır ve ark., 2018; Shah ve ark., 2022). Bu, farklı kemoterapötik ajanlar arasında oksidatif stres aracılı hasarın ortak bir yolunu göstermektedir.

2.3. Hatmi Çiçeği (*Althaea officinalis* L.)

2.3.1. Hatmi Çiçeği (*Althaea officinalis* L.) Tanımı ve İçeriği

Althaea officinalis L. (hatmi çiçeği), Malvaceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitki türü olup, 2 metreye kadar boylanabilmekte ve dik gelişmektedir. Bitkinin bütün kısımları yumuşak, kadifemsi sık tüylerle kaplı olup pembemsi-beyaz çiçekleri vardır (Kaya Gülen ve ark. 2010, Özer ve ark. 2020). Asya, Avrupa ve Amerika'da doğal olarak yetişen bu bitkinin 14 cinsi ve 56 ayrı türü ülkemizde görülmektedir (Özyazgan ve ark. 2023). *Althaea officinalis* L. bitkisinin yaprağının, çiçeğinin ve köklerinin geleneksel tıpta 2000 yıldan fazla süredir kullanıldığı bilinmekte ve geleneksel olarak kuru öksürükte, hafif gastrit, cilt yanıkları ve böcek ısırıklarında ayrıca iltihaplanma, ülser, apse, yanık, kabızlık

ve ishal gibi durumlar da yaygın olarak kullanılmaktadır (Al-Snafi 2023, Kılıç Karabulut 2022).

Hatmi çiçeği; müsilağ(polisakkaritler), eterik yağ, pektin, flavonoidler ve fenolik asitler önemli bileşenlerinden olup bu bileşenler; pektinler %11, nişasta %25-35, monodisakkarit sakkaroz %10, müsilağ %5, flavonoidler: hipolaetin-8-glukozit, izokersitrin, kaempferol, kafeik, pcumarik asit, ferulik asit, p-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, p-hidroksifenilasetik asit, vanilik asit, kumarinler, skopoletin, fitosteroller, tanenler, asparagin ve amino asitler şeklindedir (Al-Snafi 2013, Atalay 2022, Özer ve ark. 2020). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından gıdalarda bulunan miktarlarda "genel olarak güvenli olarak kabul edilir" (GRAS) ifadesi yer almakta ve hatmi çiçeği genellikle yetişkinlerde iyi tolere edilmekte ve nadiren alerjik reaksiyonların görüldüğü bildirilmektedir (Marshmallow 2024).

2.3.2. Hatmi Çiçeği (*Althaea officinalis* L.) Etkileri

Althaea officinalis'in antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immünomodülatör olarak kullanılmasının yanında hipoglisemik ve antioksidan aktiviteleri gibi diğer farmakolojik etkilerinde olduğu vurgulanmaktadır (Al-Snafi 2013). Hatmi (*Althaea officinalis* L.) kökü, L-ramnoz, D-galaktoz, D-galakturonik asit ve D-glukuronik asitten oluşan polisakkarit mukus içerir. Topikal hatmi preparatlarının, yaralı, çatlamış meme uçlarını ve göğüs ağrısını tedavi ettiği, oral olarak hatmi, iddia edilen bir galaktogogdur ve süt üretimini artırmak için teşvik edilen bazı tescilli karışımlara dahil edilir; ancak, bu kullanımı destekleyen bilimsel olarak geçerli klinik çalışmalar yoktur (Marshmallow 2024). Ayrıca Hatmi (*Althaea officinalis* L.) terapötik özelliğe sahip olup ağız ve faringeal mukozanın (kuru öksürüğe bağlı) tahrişinin tedavisinde, cilt yanıkları, böcek ısırıkları, gastrointestinal sistem, hafif gastrit ve ülserde, idrar yolu şikâyetlerinde, iltihaplanmada, apselerde, kabızlık ve ishalde yaygın olarak kullanılmaktadır (Al-Snafi 2013).

Hatmi çiçeği ile yapılan bazı hayvan ve klinik çalışmaların sonuçlarına göre, *A. officinalis* özlerinin tek başına kuru öksürük tedavisinde etkili olduğunu doğrularken, *A. officinalis*'in *Zataria multiflora*, *Zingiber officinalis* veya *Helix hedera* ile kombinasyonu

A. officinalis'in etkinliğini artırmış ve her türlü öksürüğü iyileştirmiş ve öksürük tedavisinde balgam söktürücü ve öksürük kesici etkilerinde farklı mekanizmalar rol oynar. Bu nedenle, *A. officinalis*, farklı ilaç formlarında diğer bitki özleriyle birlikte kullanıldığında öksürük, boğaz ağrısı ve diğer solunum rahatsızlıkları için iyi bir seçim olduğu düşünülmektedir (Mahboubi 2020). *Althaea officinalis* L.'nin kök özütü (REA), eski zamanlardan beri tıbbi bir bitki olarak kullanılmış ve REA'nın uygulanması, kuru öksürük nedeniyle oluşan lezyonlu laringofaringeal mukozanın daha hızlı yenilenmesini sağlayan koruyucu bir zara yol açmaktadır (Bonaterra ve ark. 2022). Bukkofaringeal mukoza oldukça vaskülarize bir doku olmasına bağlı bu bağlamda, yaradaki neovaskülarizasyon gibi lezyon bölgesinin onarımını iyileştiren anti-inflamatuvar-oksidan fitokimyasallar iyileşmeyi teşvik etmek için kritik bir öneme sahiptir (Bonaterra ve ark. 2022). Ayrıca *A. officinalis* L.'nin hidroetanolik özütü, gram-pozitif bakterileri öldürmek için antibiyotik görevi görebilen fitokimyasallar içerir ve diğer mekanizmalar yoluyla da yara iyileşme süreçlerini hızlandırabileceği belirtilmektedir (Rezaei ve ark. 2015). Bununla birlikte hatmi çiçeğinin, çiçeklerinin renklerine göre antioksidan ve flavonoid içeriklerine göre yapılan çalışmaya göre; *A. officinalis* L.'nin yüksek oranda antioksidan bileşik içeriğinin mevcut olup, bitkilerin nano partikül sentezi için en iyi örneklerden biri olduğu ve kırmızı pembe renkli çiçek kısımlarında daha fazla antioksidan aktivite içerdiği bilinmektedir (Sadighara ve ark. 2012). Bununla birlikte; en fazla antioksidan bileşik içeriğine sahip olan bitkinin kırmızımsı pembe, pembe ve beyaz yapraklı çiçeklerin içeriğindeki orana göre çoktan aza doğru sıralandığı bildirilmektedir (Sadighara ve ark. 2012).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Etik Kurul Onayı

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYЕК)’ndan 2024/219 ve 2024/230 sayılı çalışma için etik izin alındı. Çalışma KAÜ-HADYЕК Yönergesine ve Yönergede yer alan etik ilkelere bağlı olarak yürütüldü.

3.2. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Araştırma ratlarda doksorubisin ile indüklenen kardiyak toksisitede hatmi çiçeği (*Althaea officinalis* L.)’ nin etkinliğinin araştırılması amacıyla deney ve kontrol gruplu deneysel çalışma deseninde gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma, Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde (KAÜ-DHUAM) yürütüldü. Araştırmanın histopatolojik analizleri Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, biyokimyasal testleri ise Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

3.4. Hayvan Seçimi ve Uygulama Süreci

Araştırmanın örneklemini, denemenin amacına ulaşabilmesi için en az 28 rat gerekmektedir. Gruptaki hayvan sayısı ise istatistiksel olarak yeterli olabilmesi açısından 28 adet Wistar albino cinsi dişi sıçan her grupta 7 olacak şekilde seçilmiştir. Çalışmada 60-75 günlük, 200-250 gram ağırlığında, Wistar albino ratlar kullanıldı. Tüm ratlar, çalışma başlayana kadar standart koşullar altında tutuldu. Çalışma süresince tüm ratların bulunduğu ortam optimum oda sıcaklığı 22-25°C ve filtrelenmiş bir hava ünitesi olacak şekilde düzenlendi ve ortamın nemliliği %40- 60’ta tutuldu. Ratlara 12 saat aydınlık (07:00-19:00) ve 12 saat karanlık (19:00- 07:00) olacak şekilde ışıklandırma sağlanarak sirkadiyen ritm korundu. Ratlar ayrı standart bölmelerde tutuldu. Çalışma sonlanana kadar ratlar, standart rat yemi ile beslendi ve su ihtiyaçları çeşme suyundan karşılandı. Yemleri ve su tüketimleri takip edilerek her gün alt temizliği yapıldı. Yem çelik kaplarda, su

biberonla verildi. 15 günlük adaptasyon sürecinin ardından ratlar deney ve kontrol gruplarına ayrıldı. Ratlara yem ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

3.5. Çalışma Grupları

Çalışma grupları aşağıdaki gibi 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmada deneme gruplarına 20 mg/kg dozunda tek doz intraperitoneal doksorubisin verilerek kardiyak toksisite hasarı oluşturulmuştur.

1. Kontrol (K) grubu (n=7): Herhangi ilaç uygulaması yapılmayan, sadece oral olarak su verilen grup.
2. Hatmi çiçeği (H) grubu (n=7): 7 gün boyunca 250 mg/kg dozunda oral olarak hatmi çiçeği ekstratı verilen grup.
3. Doksorubisin (D) grubu (n=7): Çalışmanın 5. gününde 20 mg/kg dozunda tek doz intraperitoneal doksorubisin verilen grup.
4. Doksorubisin+hatmi çiçeği (D+H) grubu (n=7): 7 gün 250 mg/kg oral hatmi çiçeği ekstratı verilmiş ve çalışmanın 5. gününde 20 mg/kg dozunda tek doz intraperitoneal doksorubisin verilen grup.

Tüm hayvanlar çalışmanın sonunda (7. gün) anestezi altında (ketamin hidroklorit (75 mg/kg) ve ksilazin (15 mg/kg) intramuskuler) EKG verileri alınmış ve etik kurallara uygun bir şekilde ötanazi işlemine tabi tutulmuştur. Tüm hayvanlardan kan (kalpten) ve doku (kalp) örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri tam kan ve serumu çıkarılarak ölçüm yapılacak güne kadar -20°C’de saklanmıştır. Kalp dokusu ise ikiye bölünerek yarısı biyokimyasal analiz için fosfat tamponu (pH 7,4) ile homejenizasyon işlemi yapılarak 3000 RPM de 5 dk santrifüj edilerek homejenatları, için -20°C’de saklanmıştır ve diğer yarısı ise histopatolojik analiz için %10’luk formaldehite konmuştur.

3.6. Biyokimyasal Ölçüm

Serum örneklerinde troponin ve kreatinin kinaz MB (CK-MB) parametreleri Beckman DXI 800 otoanalizör cihazı ile, kreatinin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) parametreleri Beckman-Coulter AU5800 otoanalizör cihazı ile spektrofotometrik

olarak gerçekleştirilmiştir. Kan ve doku örneklerinden GSH analizi Beutler ve ark. (1963) metoduna göre belirlenirken MDA analizi ise Yoshoiko ve ark. (1979) metodu kullanılarak belirlenmiştir.

3.7. Histopatolojik Analiz

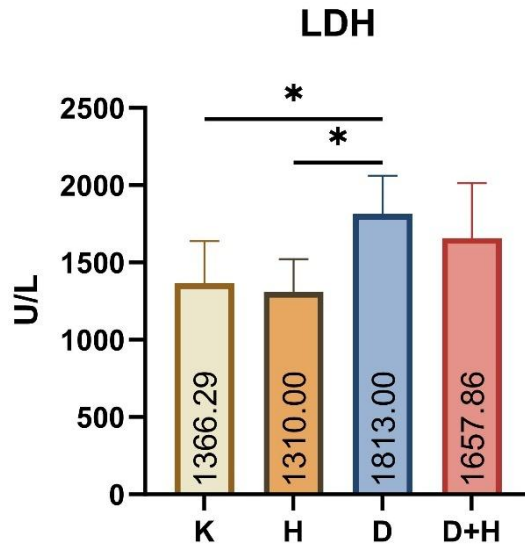
Kalpте meydana gelen patolojik değışiklikleri tespit edebilmek için Hematoksilen-eozin boyaması yapıldı. Alınan kalp dokuları, %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklara alınan kalp dokularından hematosilen-eozin boyaması için 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler 10 dakikalık iki farklı ksilol serisinde geçirilerek deparafinize edildi. Yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru alkol serisinden geçirilerek rehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Çekirdek boyanmasını sağlamak için 10 dakika Mayer hemotoksilen ile boyandı ve ardından çeşme suyu ile yıkanıp %1'lik asit alkolle 1 kez daldır-çıkart yapıp tekrar çeşme suyuyla yıkandı. Parlak mavi bir renge boyanması için amonyaklı suda 3 dakika bekletildi. Sonrasında 2 dakika distile su ile yıkanıp %96'lık etil alkole daldır-çıkart yapıp Eozin solüsyonunda 5 dakika zemin boyaması yapıldı. Ardından %96'lık ve %100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon işlemi gerçekleştirildi. 10 dakikalık sürelerle iki ayrı ksilol ile muamele edilerek doku şeffaflaştırıldıktan sonra entellan ile kapatıldı. Kapatma işleminin ardından hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu (Olympus Bx53) altında incelendi ve Cell ^P programı (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, 3,4) vasıtasıyla fotoğraflandı. Dokular hiperemi, kanama, dejenerasyon ve nekroz yönünden değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

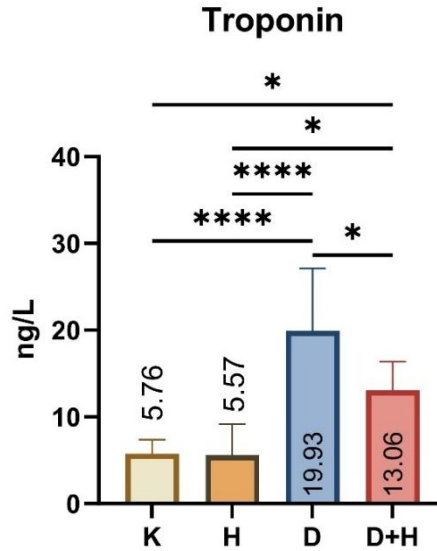
Yapılan araştırmada LDH, Troponin, CK, CK- MB, MDA serum, MDA kalp Dokusu, GSH tam kan ve GSH kalp dokusu değerleri incelenmiştir. Bulgular aşağıdaki gibidir:

Gruplar arasında kanda LDH düzeyleri (K $1366 \pm 271,3$; H $1310 \pm 212,5$; D $1813 \pm 247,9$; D+H $1658 \pm 355,5$) arasındaki farklılık araştırıldığında, D grubundaki LDH düzeyinin K ($p < 0,05$) ve H ($p < 0,05$) gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p > 0,05$) (Şekil 4).



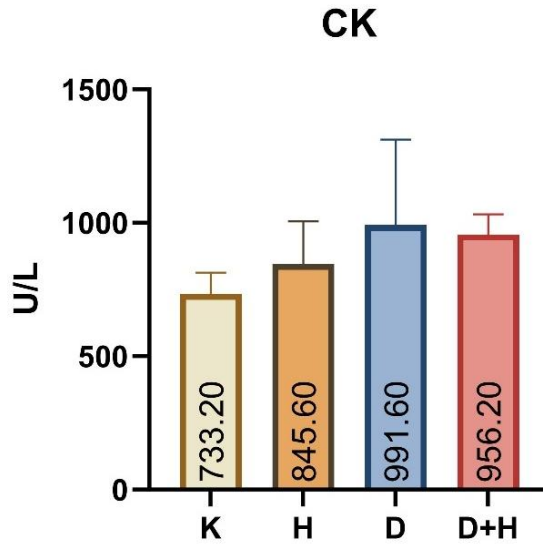
Şekil 4: Kanda LDH değerleri. * $p < 0,05$

Gruplar arasında kanda troponin düzeyleri (K $5,58 \pm 1,61$; H $5,57 \pm 3,62$; D $19,93 \pm 7,20$; D+H $13,06 \pm 3,13$) arasındaki farklılık araştırıldığında, D grubundaki troponin düzeyinin K ($p < 0,0001$), H ($p < 0,0001$) ve D+H ($p < 0,05$) gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. D+H grubundaki troponin düzeyinin H ($p < 0,05$) ve K ($p < 0,05$) grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek olduğu saptandı (Şekil 5).



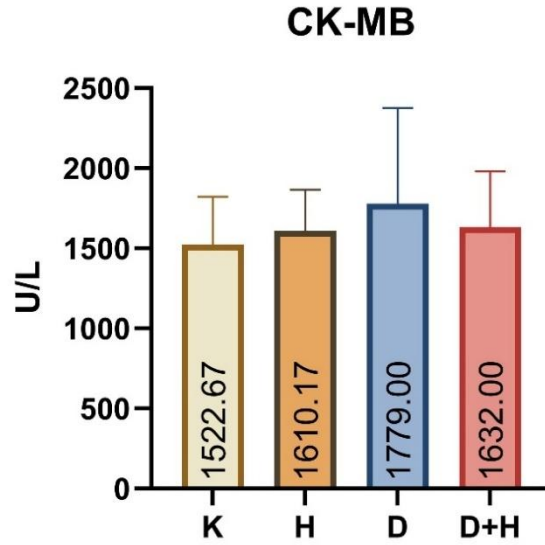
Şekil 5. Kanda troponin düzeyleri. * $p<0.05$, **** $p<0.0001$

Gruplar arasında CK düzeyleri (K $733,20\pm79,86$; H $845,60\pm159,90$; D $991,60\pm320,10$; D+H $956,20\pm75,37$) incelendiğinde D grubunda CK düzeyi en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Şekil 6).



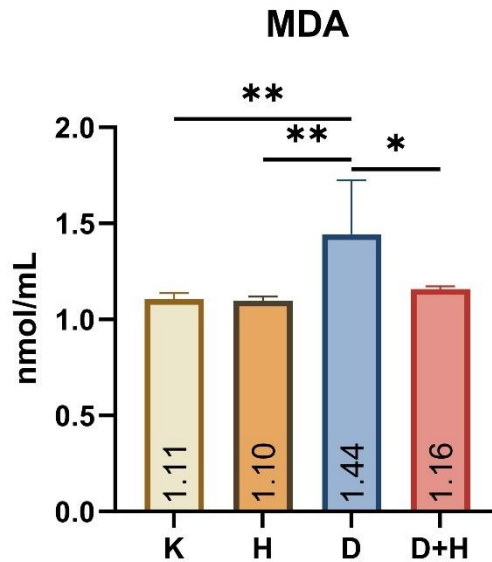
Şekil 6. Kanda CK düzeyleri.

Kanda CK-MB düzeyleri (K $1523\pm299,40$; H $1610\pm255,50$; D $1779\pm597,70$; D+H $1632\pm349,20$) incelendiğinde D ve D+H gruplarda K ve H grubuna göre rakamsal olarak artış olduğu görülmüştür. Yine D ile D+H grupları kıyaslandığında D grubu D+H grubuna göre rakamsal düzeyde artış görüldüğü tespit edilmiştir (Şekil 7).



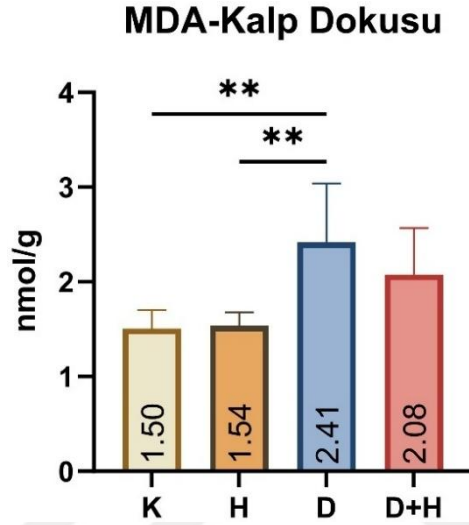
Şekil 7. Kanda CK-MB düzeyleri.

Gruplar arasındaki MDA serum düzeyleri (K $1,11 \pm 0,03$; H $1,10 \pm 0,02$; D $1,44 \pm 0,28$; D+H $1,16 \pm 0,01$) arasındaki farklılık araştırıldığında, D grubundaki MDA serum düzeyinin K ($p < 0,01$), H ($p < 0,01$) ve D+H ($p < 0,05$) gruplarına göre istatistiksel açılarından anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p > 0,05$) (Şekil 8).



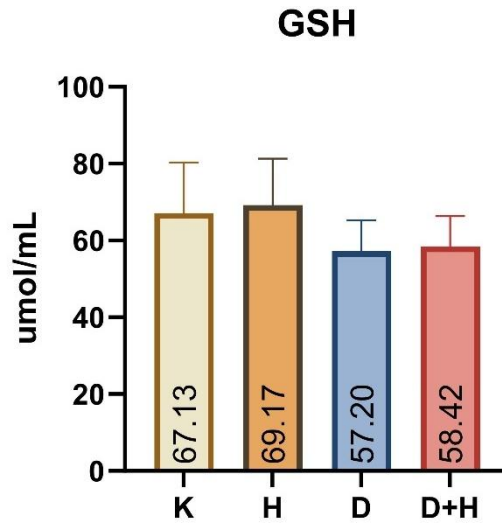
Şekil 8. Kanda MDA-serum düzeyleri. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Gruplar arasındaki MDA kalp dokusu düzeyleri (K $1,50 \pm 0,20$; H $1,54 \pm 0,14$; D $2,41 \pm 0,63$; D+H $2,08 \pm 0,49$) arasındaki farklılık araştırıldığında, D grubundaki MDA kalp dokusu düzeyinin K ($p < 0,01$) ve H ($p < 0,01$) gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p > 0,05$) (Şekil 9).



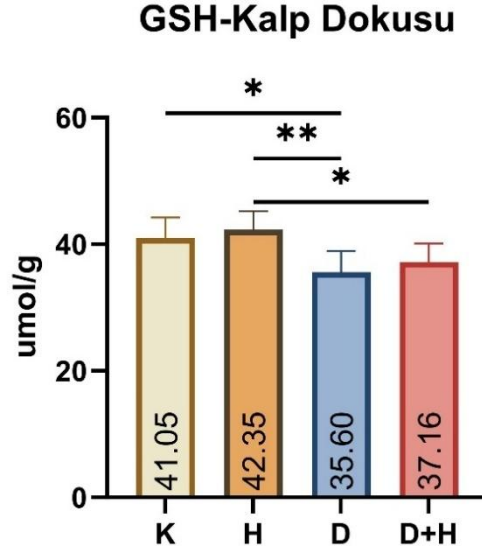
Şekil 9. Kalp dokusunda MDA düzeyleri. ** $p < 0,01$

Kanda GSH düzeyleri (K $67,13 \pm 13,17$; H $69,17 \pm 12,11$; D $57,20 \pm 8,10$; D+H $58,42 \pm 7,98$) incelendiğinde en yüksek düzeyin K ve H grubunda olmakla birlikte tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$) (Şekil 10).



Şekil 10. Kanda GSH düzeyleri.

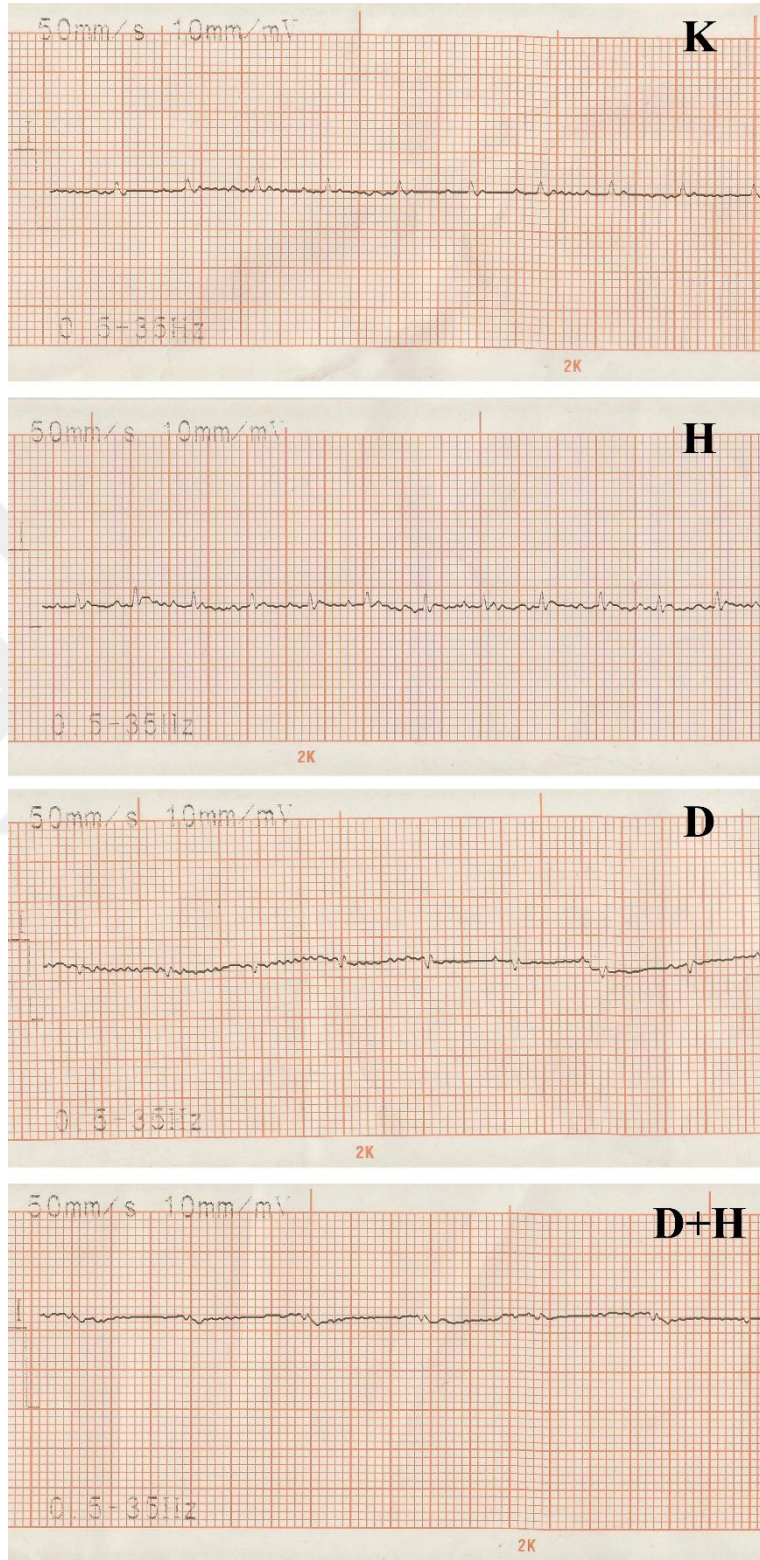
Gruplar arasında kalp dokusunda GSH düzeyleri (K $41,05 \pm 3,16$; H $42,35 \pm 2,87$; D $35,60 \pm 3,31$; D+H $37,16 \pm 2,98$) arasındaki farklılık araştırıldığında, H grubundaki kalp dokusundaki GSH düzeyinin D ve D+H gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırası ile $p < 0.01$, $p < 0.05$). K grubundaki kalp dokusundaki GSH düzeyinin D grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Kalp dokusunda GSH-Kalp Dokusu Düzeyleri. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

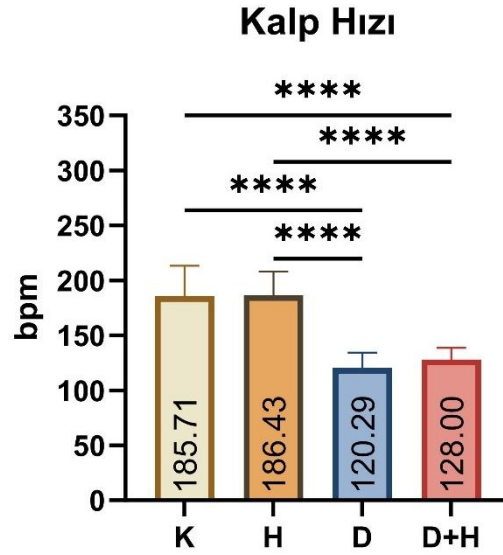
4.2.EKG Bulguları

Yapılan araştırmada EKG bulgularından kalp hızı, değerleri incelenmiştir. Bulgular aşağıdaki gibidir (Şekil 12).



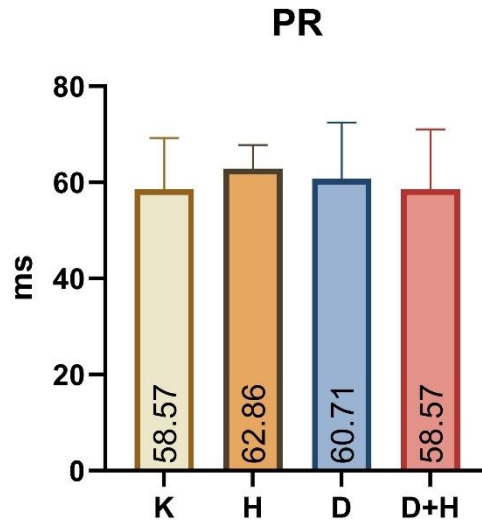
Şekil 12. Her gruba ait EKG bulguları

Gruplar arasında kalp hızı düzeyleri (K $185,71 \pm 27,60$; H $186,43 \pm 21,74$; D $120,29 \pm 13,92$; D+H $128,00 \pm 10,71$) arasındaki farklılık araştırıldığında, H grubundaki kalp hızı düzeyinin D ($p < 0.0001$) ve D+H ($p < 0.0001$) gruplarına göre istatistiksel açılarından anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. K grubundaki kalp hızı düzeyinin D ($p < 0.0001$) ve D+H ($p < 0.0001$) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu tespit edildi (Şekil 13).



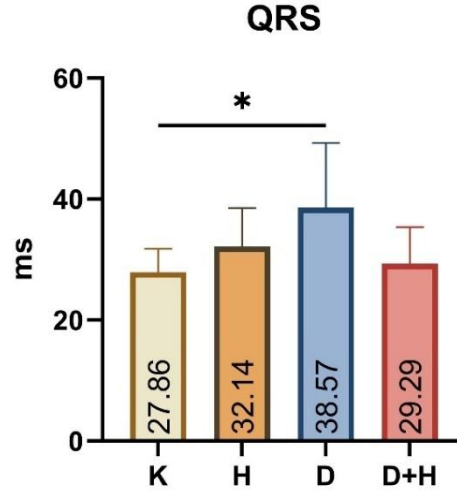
Şekil 13. EKG’de kalp hızı. **** $p < 0.0001$

Gruplar arasında PR düzeyleri (K $58,57 \pm 10,70$; H $62,86 \pm 4,89$; D $60,71 \pm 11,70$; D+H $58,57 \pm 12,49$) arasındaki farklılık incelendiğinde H grubunda PR düzeyi en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p > 0.05$) (Şekil 14).



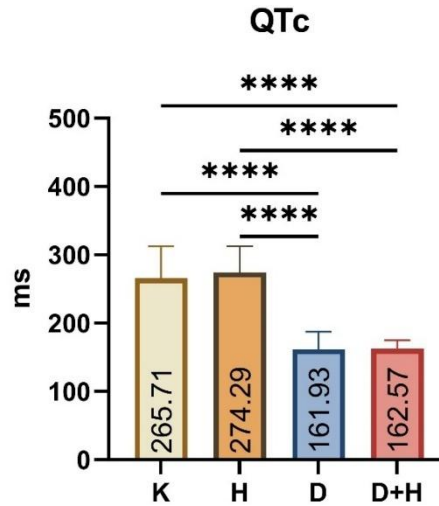
Şekil 14. EKG’de PR aralığı

Gruplar arasında EKG bulgularına göre QRS aralığı (K $27,86 \pm 3,93$; H $32,14 \pm 6,36$; D $38,57 \pm 10,69$; D+H $29,29 \pm 6,07$) arasındaki farklılık araştırıldığında, D grubundaki QRS düzeyinin K ($p < 0,05$) grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p > 0,05$) (Şekil 15).



Şekil 15. EKG’de QRS aralığı. * $p < 0,05$

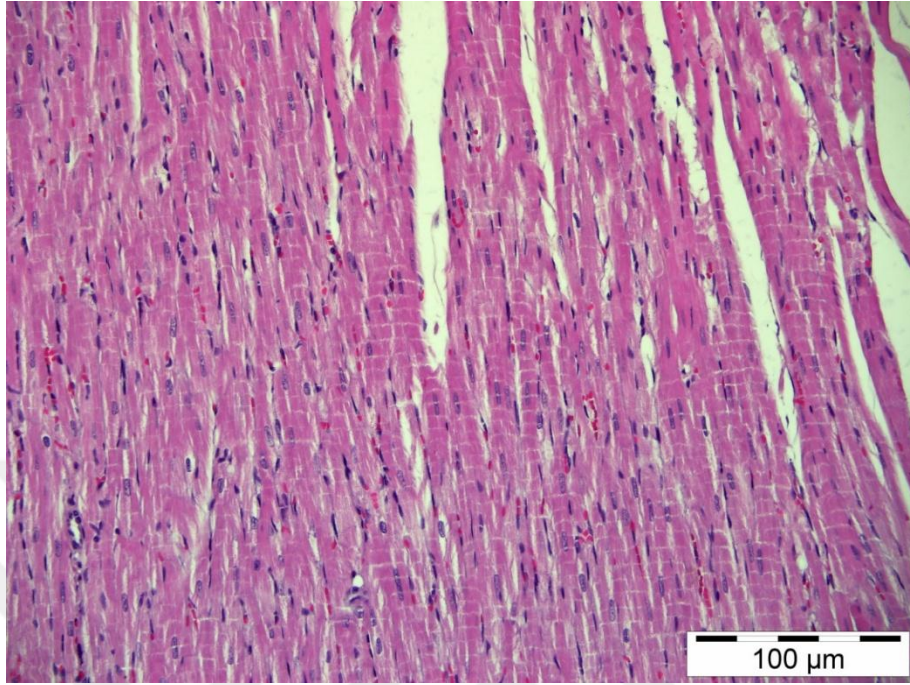
Gruplar arasında EKG bulgularına göre QTc’deki farklılık (K $265,71 \pm 46,68$; H $274,29 \pm 38,29$; D $161,93 \pm 25,38$; D+H $162,57 \pm 12,40$) araştırıldığında, K grubundaki QTc düzeyinin D+H ($p < 0,0001$) ve D ($p < 0,0001$) grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. H grubundaki QTc düzeyinin D ($p < 0,0001$) ve D+H ($p < 0,0001$) grubuna göre istatistiksel açıdan önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi. (Şekil 16).



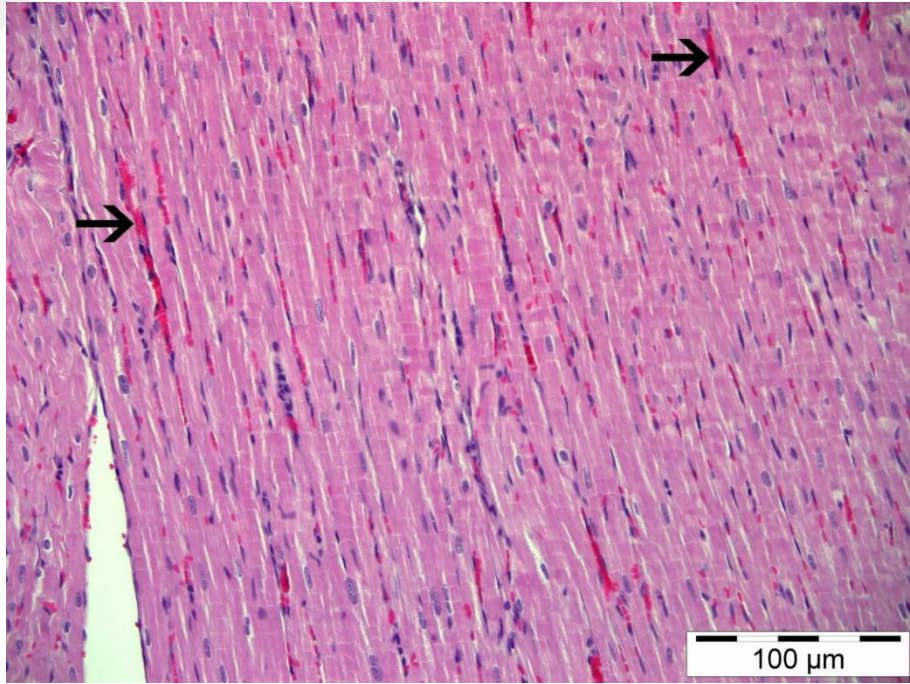
Şekil 16. EKG’de QTc aralığı. **** $p < 0,0001$

4.3. Histopatolojik Bulgular

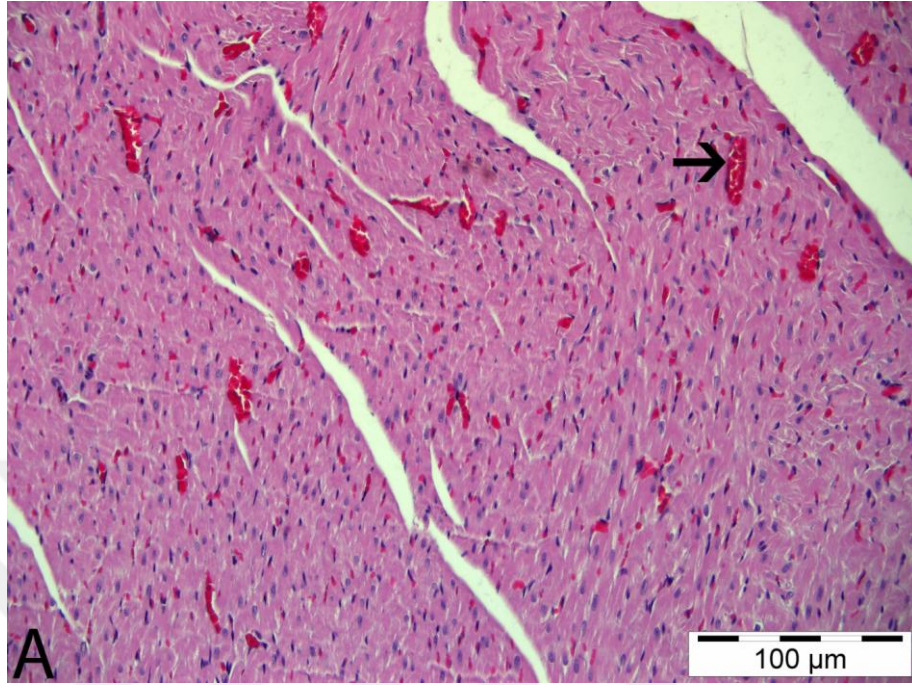
Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda kontrol grubundan alınan kalp dokularının, normal histolojik yapı sergilediği tespit edildi (Resim 17). Sadece Hatmi çiçeği verilen H grubundaki deneklerin kalp dokularında, kontrol grubuna benzer şekilde belirgin patolojik değişikliğe rastlanılmamış olup, kalp dokusunun normal histolojik yapısını koruduğu, sadece çok hafif bir hipereminin varlığı tespit edildi (Resim 18). Doksorubisin verilen grup ile kontrol ve sadece hatmi çiçeği verilen gruplar karşılaştırıldığında, D grubundaki deneklerin kalp dokularında şiddetli hiperemi olduğu (Resim 19A), subendokardiyal ve miyokardiyal alanlarda kanama şekillendiği (Resim 19B) ve iki alanda fokal nekroz varlığı tespit edildi (Resim 19C). Son grubumuz olan D+H grubunda ise D grubuna kıyasla hipereminin şiddetinde azalma meydana geldiği, subendokardiyal ve miyokardiyal kanama alanlarının daha az olduğu tespit edildi (Resim 20). Yapılan çalışmaya göre D grubundaki deneklerin kalp dokularında şiddetli hiperemik alanların olduğunu, subendokardiyal ve miyokardiyal alanlarda kanama tespit edildiği ve iki alanda fokal nekroz varlığı tespit edildi. Doksorubisin grubu, kalp dokusunda subendokardiyal ve miyokardiyal kanama alanları oluşturduğu görüldü. Çalışmada D+H grubunda ise D grubuna kıyasla hipereminin şiddetinde azalma meydana geldiği, subendokardiyal ve miyokardiyal kanama alanlarının daha az olduğu tespit edildi. Yapılan çalışmada sadece Hatmi çiçeği verilen H grubundaki deneklerin kalp dokularında, kontrol grubuna benzer şekilde belirgin patolojik değişikliğe rastlanılmadığı, miyokardiyal nektorik alanların olmadığı, kalp dokusunun normal histolojik yapısını koruduğu, sadece çok hafif bir hipereminin var olduğu görüldü.



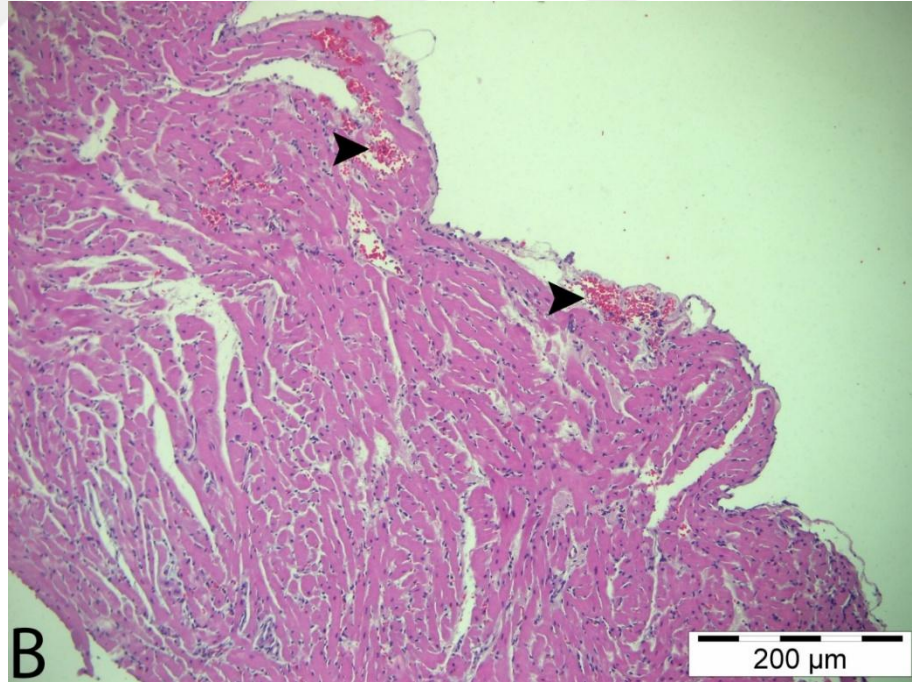
Şekil 17. Kontrol grubu, kalp dokusu. H&E, Bar= 100 µm.



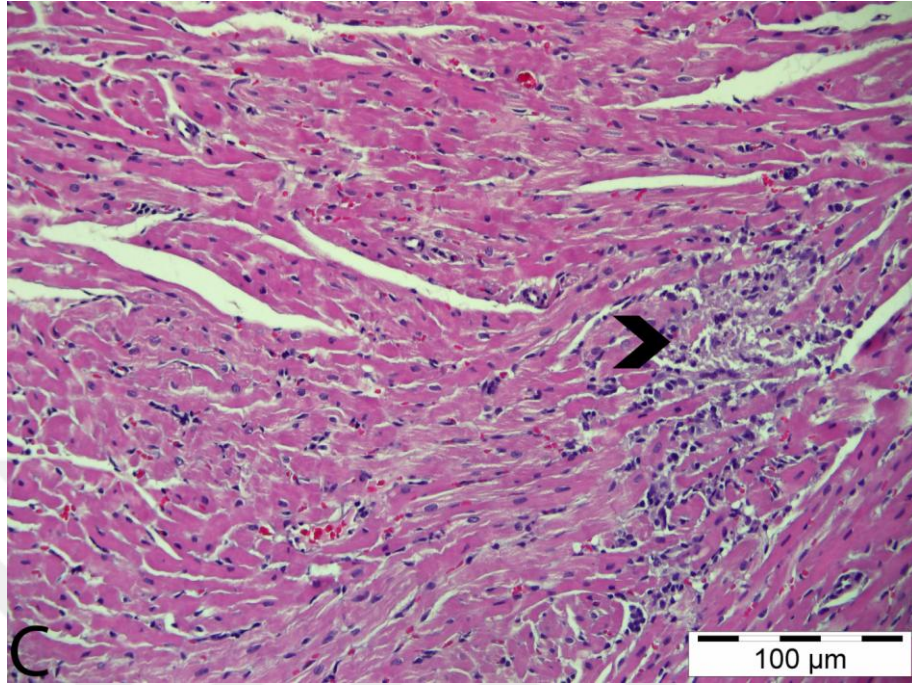
Şekil 18. Hatmi çiçeği grubu, kalp dokusu. **ok**: hiperemik alanlar, H&E, Bar= 100 µm.



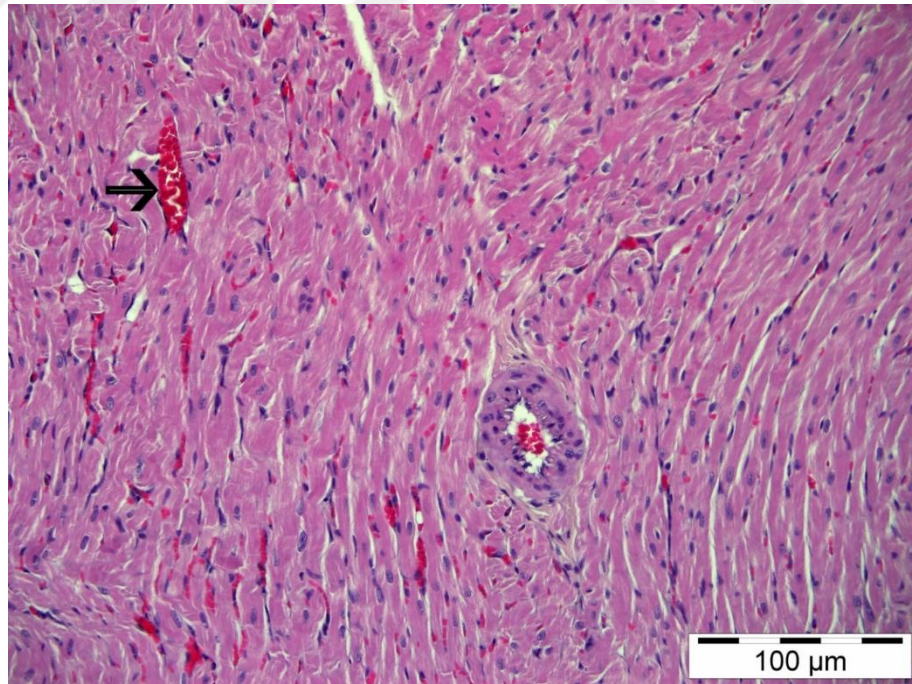
Şekil 19A. Doksorubisin grubu, kalp dokusu. **ok:** hiperemik alanlar, H&E, Bar= 100 µm.



Şekil 19B. Doksorubisin grubu, kalp dokusu. **ok başı:** subendokardiyal ve miyokardiyal kanama alanları, H&E, Bar= 200 µm.



Şekil 19C. Doksorubisin grubu, kalp dokusu. **şerit:** nekroz alanı, H&E, Bar= 100 µm.



Şekil 20: DOX+H grubu, kalp dokusu. **ok:** hiperemi, H&E, Bar= 100 µm.

5. TARTIŞMA

Otuz yılı aşkın süre kullanılan antrasiklinler, uzun süredir kemoteri tedavisinde kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde etmektedir. Antrasiklinlerin en sık ve en ciddi görülen komplikasyonları kardiyotoksisitedir. Bu sebeple kür sağlanmış hastalarda gelişebilecek kardiyotoksisitenin erken tanılanması ve önlenmesi, hastaların yaşam kalitesini arttırmada büyük önem taşımaktadır (Kremer ve Caron 2004).

Kardiyotoksisite, özellikle kemoterapi bağlamında, başta doksorubisin gibi antrasiklinler olmak üzere bazı ilaçların olumsuz etkileri nedeniyle onkolojide önemli bir endişe kaynağıdır. Bu ilaç sınıfı çeşitli malignitelere karşı etkilidir, ancak kalp yetmezliği ve aritmilere yol açabilen kardiyomiyopatiyi indüklemesiyle ünlüdür. Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisitenin altında yatan mekanizmalar arasında oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kardiyomiyositlerin apoptozu yer alır ve bunlar genellikle kalp hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) ve demir birikimi ile şiddetlenir (Angsutararux ve ark. 2015, Ichikawa ve ark. 2014).

Son çalışmalar, kardiyotoksisitenin erken tespiti için biyobelirteçlerin tanımlanmasının önemini vurgulamıştır. Örneğin, kardiyotoksisiteyi geleneksel yöntemlerden daha etkili bir şekilde öngörebilen hassas biyobelirteçler oluşturmak için metabolomik yaklaşımlar kullanılmıştır (Li ve ark. 2015). Erken müdahale uzun vadeli kardiyak hasarı azaltabileceğinden, bu biyobelirteçler kemoterapi gören hastaların izlenmesi için çok önemlidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) gibi ekokardiyografik ölçümlerin öngörücü değeri, antrasiklinler ve diğer kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen hastalarda kardiyotoksisite riskinin değerlendirilmesinde de vurgulanmıştır (Sawaya ve ark. 2012, Cadour ve ark. 2022). Dahası, nanotıbbın ortaya çıkışı, kemoterapinin kardiyotoksik etkilerini azaltmak için umut verici bir yol sunmakta ve araştırmacılar, nanoteknoloji yoluyla antrasiklinlerin dağıtımını değiştirerek, kardiyak hasarı en aza indirirken terapötik indeksi artırmayı amaçlamaktadır (Jiang ve ark. 2023). Bu yaklaşım, etkili kanser tedavisi ile kalp sağlığının korunması arasındaki dengenin kritik önem taşıdığı onkolojide hassas tıp ihtiyacının giderek daha fazla kabul görmesi nedeniyle özellikle önemlidir (Yu ve Ky 2015).

Doksorubisine ek olarak, trastuzumab ve çeşitli hedefe yönelik tedaviler de dahil olmak üzere diğer ilaçlar kardiyotoksisite ile ilişkilendirilmiştir ve Tip I ve Tip II kardiyotoksiteler arasındaki ayrım esastır, çünkü Tip I tipik olarak antrasiklinlerden kaynaklanan kalıcı hasarla ilişkiliyken, genellikle monoklonal antikorlarla bağlantılı olan Tip II geri dönüşümlü olabilir (Riccio ve ark. 2016). Bu ayrımların anlaşılması, onkolojik etkinliği en üst düzeye çıkarırken kardiyak riskleri en aza indiren tedavi planlarının uyarlanmasına yardımcı olur. Ayrıca, kardiyotoksisiteye aracılık etmede oksidatif stresin rolü kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir. ROS üretimi yalnızca doğrudan hücresel hasara katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyomiyosit apoptozuna yol açan sinyal yollarını da aktive eder (Angsutararux ve ark. 2015, Ichikawa ve ark. 2014). Bu durum, potansiyel olarak antioksidanların veya bu yolları modüle edebilen ajanların kullanımı yoluyla oksidatif stresi hedef alan terapötik stratejilere duyulan ihtiyacın altını çizmektedir (Maulik ve ark. 2018, Sarfraz ve ark. 2017).

Yapılan bu çalışmada ratlar dört gruba ayrılarak deneme grubundaki ratlara 20 mg/kg dozunda tek doz intraperitoneal doksorubisin verilerek kardiyak toksisite oluşturuldu. Çalışmada doksorubisin ile kardiyak toksistede hatmi çiçeğinin (*Althaea officinalis* L.) kardiyak toksistede ve bazı kan ve doku değerlerine etkisi ve doku hasarı araştırılmıştır. Yapılan araştırmada LDH, Troponin, CK, CK- MB, MDA serum, MDA kalp Dokusu, GSH tam kan ve GSH kalp dokusu değerleri, EKG bulguları ve patolojik bulgulardaki farklılıklar incelenmiştir. Sonuçlar literatürdeki bazı çalışmaları desteklerken, bazı sonuçlarda literatürden farklılık gösterdi.

Zilinyi ve ark. tarafından 2018'de yapılan çalışmaya DOX kaynaklı kardiyotoksistede metforminin koruyucu rolünü ve otofaji üzerindeki etkisini incelemek amacıyla sprague-dawley sıçanları ile yapılan çalışmada DOX'a bağlı serum LDH, CK-MB ve Troponin T düzeyleri tarafından oluşturulan kardiyak hasar ölçülmüştür (Zilinyi ve ark. 2018). Bu çalışmaya göre; LDH ve CK-MB düzeylerindeki yükselme yapılan çalışma sonucuna göre LDH düzeyinin yüksek olması sonucu ile benzer fakat CK-MB düzeyinde anlamlı farklılık bulunmaması ile literatüre göre farklılık olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada D'a bağlı histopatolojik olarak kardiyotoksisite meydana geldiği tespit edilmiş

yapılan çalışmadada histopatolojik bulgulara D'a bağı kardiyotoksisitenin olması benzer sonuçların elde edildiğini göstermektedir. Antrsiklinlerin kullanımı sonrası görülen histopatolojik doku hasarlarının oluşması ve kardiyotoksisiteye neden olması doksorubisine bağı olduğu görülmüştür.

Arafa ve ark.'nın 2005'te yapmış olduğu çalışma sonucuna göre serum LDH ve CK aktivitelerinin DOX uygulanması sonucu artış gösterdiği ve bu enzimlerin DOX tedavisini takiben akut ve geç dönemde gelişen kardiyak hasarın göstergesi olduğunu belirtilmiştir (Arafa ve ark. 2005). Yine benzer biçimde Tatlıdere (2008) tarafından yapılan çalışma sonucuna göre DOX uygulanan grupta serum LDH ve CK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Tatlıdere 2008). Yapılan çalışmada DOX grubunda LDH değeri diğer gruplara göre yüksek olması ile birlikte literatürü destekler nitelikte olmasına rağmen CK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. CK düzeyleri bakımından yapılan çalışma literatür ile farklılık göstermektedir. Venkatesan'ın çalışmasında ise DOX ile gelişen kardiyotoksisiteye karşı "curcumin" ön tedavisi uygulamış ve serum LDH seviyesini düşükdüğü tespit edilmiş buna bağı olarak "curcumin"ın membran stabilize edici etkisine bağı olduğu düşünülmüştür (Venkatesan 1998). Bu sonuçlardan yola çıkarak serum LDH seviyelerindeki değişiklikler doku hasarının bir göstergesi olup bu hasarın DOX'a bağı olduğu düşünülmektedir.

Olofinsan ve ark. (2018) tarafından yapılan bir araştırmada, loperamid uygulamasının Troponin T düzeyinde önemli yükselmelere neden olduğu ve bunun da akut kardiyak toksisiteye işaret ettiği vurgulanmıştır (Olofinsan ve ark. 2018). Benzer başka bir çalışmaya göre Tzolos ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalarda yüksek hassasiyetli kardiyak Troponin T seviyelerinde dinamik değişiklikler bildirerek troponinlerin kardiyotoksisite için öngörücü belirteçler arasında olduğu belirtilmiştir (Tzolos ve ark. 2020). Lipshultz ve ark.'nın çalışmasına göre; akut lenfoblastik lösemi için DOX ile tedavi edilen çocuklarla çalışmada, tedavinin akut dönemlerinde plazma troponin T ve NT-proBNP konsantrasyonlarındaki artışlar tespit edilmiştir (Lipshultz ve ark. 2004). Yapılan çalışmaya göre, gruplar arasındaki Troponin T düzeyleri arasındaki farklılık araştırıldığında, DOX grubundaki Troponin T düzeyinin

literatürü destekler nitelikte yüksek olduğu, ayrıca DOX grubu ile DOX+Hatmi çiçeğinin uygulandığı grup arasında Troponin T değeri hatmi çiçeği uygulanan DOX grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. DOX+Hatmi çiçeği grubundaki Troponin T düşüklüğünün hatmi çiçeğinin etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Nazir ve ark. tarafından *A. officinalis* L. (Hatmi Çiçeği)' nin vitro antioksidan potansiyeli araştırılmış; *A. officinalis* ekstraktlarının serbest radikalleri yok etme aktivitesine sahip olduğu bu nedenle çeşitli oksidatif strese bağlı patolojik durumlara karşı potansiyel bir antioksidan ajan olarak aktif olabileceğini belirtilmiştir (Nazir ve ark. 2021). Aynı çalışmada; hatmi (*Althaea officinalis* L., Fam. Malvaceae) etanol ekstretlerinde antioksidan içeriği incelenmiş ve hatmi etanol ekstretleri; özellikler, indirgeyici güç, serbest radikal temizleme, süperoksit anyon radikal temizleme ve metal şelatlama aktiviteleri de dahil olmak üzere in vitro olarak çeşitli antioksidan sistemlere karşı önemli antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve hatmi bitkisinin gıda ve ilaç endüstrilerinde doğal antioksidan kaynağı olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Elmastas ve ark. 2004).

Utari ve ark. (2022) tarafından; saf hindistan cevizi yağı ve saf sızma zeytinyağı birleşimin sıçanlarda DOX kardiyotoksiste ile koruyucu etkilerine bakılan çalışmaya göre; DOX alan gruptaki LDH CKMB seviyeleri artarken; 6 gün boyunca DOX sonrası uygulanan saf sızma zeytinyağı alan sıçanlardaki kan örneklerinde LDH ve CKMB seviyelerinde önemli ölçüde azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Utari ve ark. 2022). Aynı çalışmada saf hindistan cevizi yağı ve saf sızma zeytinyağı ile kombine edilen karışımın DOX uygulaması sonrası tüm kardiyak biyobelirteçlerden LDH ve CKMB seviyelerinde normale yakın değerlerde görüldüğü ve koruyucu etkinin önemli derecede daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (Utari ve ark. 2022). Yapılan çalışma sonucuna göre D grubunda LDH ve Troponin değerinde artış olduğu benzer çıkmıştır. Ayrıca saf hindistan cevizi yağı ile kombine edilen saf sızma zeytinyağı tedavisi uygulanan sıçanlarda tek tek uygulamalara kıyasla daha üstün koruyucu etkisinin olduğu görülmüş yapılan çalışmada da DOX'a bağlı kardiyak toksistenin hatmi grubunda koruyuculuğun benzer olduğu görülmüştür (Utari ve ark. 2022). Bitkisel terapilerin kardiyak toksisitelere kullanılabileceği

fakat daha büyük gruplarda ve detaylı moleküler çapta araştırmaların arttırılması önerilmiştir.

Djabir ve ark. (2017) tarafından yapılan *Kleinhovia Hospita L.* Bitkisinin yaprak ekstratının sıçanlarda DOX'a bağlı akut hepatik, kardiyak ve böbrek toksistelerindeki etkilerine bakılan çalışmada, DOX grubunun kontrol grubuna göre, CK-MB düzeyinde artış tespit edilmiş olup yapılan çalışmada da benzer sonuca rastanmıştır. Bunun dışında *Kleinhovia Hospita L.* Bitki özütü verilen grupta sıçanların karaciğer toksistesini korumuş fakat kardiyak toksisteyi sadece 250 mg/kg dozunda azaltmış, aynı zamanda histopatolojik doku yapılarında da iyileşme olduğu ve bu bitki özütünün akut toksistede koruyucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Djabir ve ark. 2017). Yapılan çalışmada da kardiyotoksiste biyobelirteçlerinde hatmi çiçeği özütüne benzer etkiler çok önemli derecede olmasa da olduğu koruyucu etkisi tespit edilmiştir. Literatüre göre doksurubisine bağı toksistelerde koruyucu ve antioksidan özelliğinden dolayı bitkisel terapi arayışının çeşitliliğinin arttığı görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kemoterapi sürecinde kardiyotoksisteye karşı koruyucu yönleri araştırılan biyoaktif bileşikler son yıllarda daha çok araştırılmaktadır. Kansere hastalarında yaygın olarak kullanılan antrasiklinlerden biri olan doksorubisine bağlı toksisitelerden kardiyotoksisite, akut dönemde; EKG değişiklikleri, aritmiler ve akut dönemde oluşan ventriküler disfonksiyonların görülmesi oldukça ciddi ve önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden antrasiklin alan hastalarda kardiyotoksisite açısından hastalar yakın takip edilmeli ve kardiyoprotektif değişikliklerin fark edilmesi ve buna erken müdahalelerin yapılması oldukça önemlidir.

Ayrıca sıçan modelinde elde edilen sonuçların insanlardaki doksorubisine bağlı kardiyotoksisite ve hatmi çiçeği ilişkisi tamamen genellenemez. Bu yüzden geniş örneklem ile uzun süreli takip gerektiren yeni deneysel klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Abraham J, Staffurth J: Hormonal therapy for cancer. *Medicine*. 44: 30-33, 2016.

Akdemir N, Can G: Kanserin önemi, etiyolojik risk faktörleri, değerlendirme ve korunma. İçinde: İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Akdemir N, Birol L (Ed.): 5.Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi; Ankara s.331-344, 2020a.

Akdemir N, Can G: Kanserde tanı yöntemleri, kanserin oluşumu, gelişimi ve sınıflandırılması. İçinde: İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Akdemir N, Birol L (Ed.): 5.Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi; Ankara s.345-373, 2020b.

Alasmari AF, Ali N, Alharbi M, Alqahtani F, Alasmari F, Almoqbel D, Alswayyed M, AlAshammari A, Alanazi MM, Alhoshani A, Al-Harbi N.O: Geraniol Ameliorates Doxorubicin-Mediated Kidney Injury through Alteration of Antioxidant Status, Inflammation, and Apoptosis: Potential Roles of NF- κ B and Nrf2/Ho-1. *Nutrients*, 14(8), 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14081620>

Alanazi R: Cardiac morbidity and mortality in patients with sarcoma: a population-based study. *Clinical Medicine Insights Oncology*, 18, 2024. <https://doi.org/10.1177/11795549241237703>

Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI: Potential effects of pomegranate on lipid peroxidation and pro-inflammatory changes in daunorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *International Journal of Preventive Medicine*, 7(1), 85, 2016.

Al-Snafi A. E: The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: A review. *Int J Pharm Tech Res*, 5(3), 1387-1385, 2013.

American Society of Health System Pharmacists; AHFS Drug Information 2009. Bethesda MD, 1049-1051, 2009.

Anonim: Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2023 yılı Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2023-53709>, Erişim tarihi: 20.01.2025a.

Anonim: World Health Organization (WHO) Report On Cancer: Setting Priorities, Investing Wisely And Providing Care For All 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>, Erişim tarihi: 20.01.2025b.

Anonim: World Health Organization Global Cancer Observatory International Agency For Research On Cancer (WHO/ IARC); Cancer today. <https://gco.iarc.fr/en>, Erişim tarihi: 15.01.2025c.

Anonim: American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/what-is-cancer.html>, Erişim tarihi: 21.01.2025d.

Anonim: WHO Model List of Essential Medicines, Avusturya, 2013. https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML.pdf . Erişim tarihi: 21.01.2025e.

Anonim: BC Cancer Agency Cancer Drug Manual, 1-13, 2006. http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-ite/Documents/UpdateNov2008_4Nov09.pdf. Erişim Tarihi: 21.01.25f.

Anonim: National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxorubicin-Hydrochloride>. Erişim tarihi: 20.01.2025g.

Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil, S: Chemotherapy-induced cardiotoxicity: overview of the roles of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*,1-13,2015. <https://doi.org/10.1155/2015/795602>

Arat M, Arpacı F, Ertem M, Gürman G: Turkish Transplant Registry: A comparative analysis of national activity with the EBMT European Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 42:142-145, 2008.

Arcan A: Kanserli Hastaların Kanser Gereksinimleri ve Sosyal Destek Düzeylerinin Belirlenmesi. Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Hemşireliği, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2024.

Arifoğlu A, Dağoğlu N, Küçücük S, Oral E: Kanser epidemiyolojisi. Can G(Ed.): İstanbul: Nobel Yayınevi; İstanbul s.21-27,2015.

Asselin, BL: Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: a report of the Children's Oncology Group randomized trial Pediatric Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 34, 854–862, 2016.

Atalay, Mustafa Said: Hatmi çiçeği (*Althaea officinalis* L.)'nin prostat kanserinde hücre canlılığı, göçü ve apoptoz üzerine etkileri. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2022.

Ault KA: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet*,369:9576,1861–1868,2007.

Balis FM, Holcenberg JSH: General Principles of Chemotherapy. 4th edition. Pizzo and Poplack (ed); *Principles and Practice of Pediatric Oncology. (Philadelphia.):*237-309, 2002.

Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, Lipshultz SE: Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*, 5, 1-22, 2019.

Baş O: Kanserli hastalarda sarkopeni ile antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyotoksikite ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.

Baykara, O: Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-167,2016. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2016.93823>

- Beutler E, Duron O, Kelly B:** Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 61, 882–888, 1963.
- Birtle AJ:** Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol*, 12:146-152, 2000
- Bonaterra GA, Schmitt J, Schneier K, Schwarzbach H, Aziz-Kalbhenn H, Kelber O, Müller J, Kinscherf R:** Phytohistil and root extract of *Althaea officinalis* L. exert anti-inflammatory and anti-oxidative properties and improve the migratory capacity of endothelial cells *in vitro*. *Frontiers in pharmacology*, 13, 948248, 2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948248>
- Büyük Ö ve Akkuş G:** Kanser ve tıp turizm: Turizm onkoloji. *Journal ofCurrent Debates in Social Sciences*, 5(1), 45-48, 2022.
- Cairo J, Muzi MA, Ficke D, Ford-Pierce S, Goetzke K, Stumvoll D:** Practice model for advanced practice providers in oncology. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 37:40-43, 2017. https://doi.org/10.1200/EDBK_175577
- Cao C, Si G, Yang N, Wang W, Zhang Z, Zang F, ... & Dong X.** Fe³⁺-DOX-mediated self-assembled nanolipids for tumor microenvironment activated synergistic ferroptotic-chemo therapy assisted with MR-imaging. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 415, 136039, 2024.
- Cassinelli G:** The roots of modern oncology: from discovery of new antitumor anthracyclines to their clinical use. *Tumori*. (3): 226-35, 2016.
- Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C:** Doxorubicin treatment *in vivo* causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2: Bax ratio. *Cancer Res*. 62, 4592–4598, 2002.
- Colombo A, Cipolla C, Beggiato M, Cardinale D:** Cardiac toxicity of anticancer agents. *Curr. Cardiol. Rep.* 15, 362, 2013.
- Cutts SM, Nudelman A, Rephaeli A, Phillips DR:** The power and potential of doxorubicin-DNA adducts. *IUBMB life*. 57:73-81, 2005.
- Çeşmeci Y, Köylü B, Sulaiman J, Sancak E, Şenel S, Baki HE:** İnternlerin gözünden HPV enfeksiyonları ve HPV aşısı. *TRSGO Dergisi*. 18:85-92, 2015.
- Çıtlak K, Kapucu S:** Kemoterapi alan hastalarda görülen oral mukozitin önlemesi ve tedavisinde güncel yaklaşımlar: kanıta dayalı uygulamalar. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2:70-77, 2015.
- Çömlekçi N, Çevik AB:** Hedefe yönelik tedavilerde semptom yönetimi. 2.Ulusal Onkoloji Hemşireliği Kongresi, Bartın. Kongre Özet Kitabı. s.222-227, 2019.
- Demirkazık A, Özal G:** Prostat kanserinde hedefe yönelik tedavinin yeri. *Üroonkoloji Bülteni*. 2; 64-68, 2010.
- Desai K, Mc Manus JM, Sharifi N:** Hormonal therapy for prostate cancer. *Endocrin reviews*. 42:354-373, 2021. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab002>

- Djabir YY, Arsyia MA, Sartini S, Lallo S:** Potential roles of *Kleinhovia hospita* L. leaf extract in reducing doxorubicin acute hepatic, cardiac and renal toxicities in rats. *Pharmacognosy research*, 9(2), 168, 2017.
- Edwardson DW, Narendrula R, Chewchuk S, Mispel-Beyer K, Mapletoft JP, Parissenti AM:** Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines. *Curr Drug Metab*, 16, 412-426, 2015.
- El-Sayed ESM, Mansour AM, Abdul-Hameed MS:** Thymol and carvacrol prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 30(1), 37-44, 2016.
- Elmastas M., Ozturk L, Gokce I, Erenler R, Aboul-Enein HY:** Determination of Antioxidant Activity of Marshmallow Flower (*Althaea officinalis* L.). *Analytical Letters*, 37(9), 1859–1869, 2004. <https://doi.org/10.1081/AL-120039431>
- Ercan A:** Doksorubisin ile oluşturulmuş kalp iskemi modelinde vinpocetinin koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırılması. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Malatya, 2018.
- Eroğlu N ve Özkan İ:** Meme kanserli hastaların ailesel öykü varlığı ile kanser tanısı alma evresi arasındaki ilişki. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 30:152-159, 2021.
- Feijen EAM, et al:** Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 5, 864–871, 2019.
- Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J:** Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: Epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Molecular oncology*, 15(3), 790-800, 2021.
- Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F:** Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 95: 1767-1772, 2002.
- Geyikçeli E:** Kanserden sağ kalan bireylerde kanser nüks korkusu ve ruhsal belirtilerin incelenmesi. Onsekiz Mart Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale, 2023.
- Giray H ve Ünal B:** Kanser epidemiyolojisi. *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 3, 1-7, 2007.
- Gokcimen A, Cim A, Tola HT, et al:** Protective effect of N-acetylcysteine, caffeic acid and vitamin e on doxorubicin hepatotoxicity. *Human & Experimental Toxicology*, 26: 519-525, 2007.
- Gökhan A, Kılıç KD, Gülle K, Uyanıkgil Y, Çavuşoğlu T:** Apoptotik yollar ve hedefe yönelik tedaviler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 27: 565-573, 2020. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.619417>
- Gupta N, Sahoo SK.** Plasmodium vivax induced myocarditis: A rare case report. *Indian J Med Microbiol*, 31(2), 180-181, 2013.

- Gündüz A:** Çocukluk çağı solid tümörlerinde doksorubisine bağlı kardiyotoksistide RARG rs2229774, SLC28A3 rs7853758 VE UGT1A6 *4 rs17863783 genlerinin rolü. Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Mersin, 2022.
- Hasbahçeci M, Müslümanoğlu M:** Genel cerrahi ve güncel uygulamalar. İçinde: Onkoloji hemşireliği. Can G (Ed.): İstanbul: Nobel; İstanbul s.111-118, 2015.
- Henriksen PA:** Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Heart (British Cardiac Society), 104(12): 971-977, 2018.
- Hideg K, Kalai T:** Novel antioxidants in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovascular Toxicology*, 7: 160-164, 2007.
- Huang JF, Wen CJ, Zhao GZ:** Overexpression of ABCB4 contributes to acquired doxorubicin resistance in breast cancer cells in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*. 82(2): 199-210, 2018.
- Jarfelt M, Andersen NH, Hasle H:** Is it possible to cure childhood acute myeloid leukaemia without significant cardiotoxicity? *Br. J. Haematol*. 175, 577–587, 2016.
- Jiang Y, Yong-ming J, Li M, Qian Y:** Will nanomedicine become a good solution for the cardiotoxicity of chemotherapy drugs?. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1143361>
- Jung K, Reszka R:** Mitochondria as subcellular targets for clinically useful anthracyclines. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 49: 87-105, 2001.
- Kapucu, S:** Kanser Hastalarında İnterlökin-2 Kullanımı ve Hemşirelik Yönetimi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2(3), 49-59, 2015.
- Kara H, Arıkan F:** Hematopoetik Kök hücre transplantasyonu sonrası yaşam: hemşirenin bakım rolü. *Uludağ Tıp Derg.* 47:133-140, 2021. <https://doi.org/10.32708/uutfd.840073>
- Karim S ve Shaik RA:** Geraniol alleviates cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 14(10), 427-435, 2024.
- Kawaguchi T, Takemura G, Kanamori H, Takeyama T, Watanabe T, Morishita K, Ogino A, Tsujimoto A, Goto K, Maruyama R:** Prior starvation mitigates acute doxorubicin cardiotoxicity through restoration of autophagy in affected cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res*. 96, 456–465, 2012.
- Kaya Gülen Ö, Küçükboyacı N, Ayaz F, Hürkul M:** Evaluation with regard to the european pharmacopoeia of the herbal drugs which sold in the name of “Hatmi” in local herb markets in Ankara and Adana. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 39(4), 291-316, 2010. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000571
- Kekilli E, Öztürk E, Güzle Adaş Y:** Kanser hastalarında radyoterapi sırasında müzik dinlemenin anksiyete belirtilerine etkisi. *Türk Klinik ve Laboratuar Dergisi*, 14(3), 470-475, 2023. <https://doi.org/10.18663/tjcl.1339190>.

- Kılıç Karabulut A:** *Althaea officinalis* L. bitkisinin antigenotoksik aktivitesinin *Drosophila melanogaster*'de Araştırılması. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 10(3), 2022.
- Kinhikar RA, Pawar AB, Mahantshetty U, Murthy V, Dheshpande DD, Shrivastava SK:** Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: A dosimetric comparison. *J Cancer Res Ther.*10: 575-82, 2014. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.138200>
- Kocamaz D, Düğer T:** Effects of calisthenic exercises on physical activity level and depression in breast cancer women with different treatments. *Türk Fizyoloji ve Rehabilitasyon Dergisi*, 28(3):93-99, 2017. <https://doi.org/10.21653/tfrd.340716>
- Kolutek R, Avcı İA:** The effect of training and monitoring at home on the knowledge level and practices of married women regarding breast and cervical cancer. *The Journal of Breast Health*, 11(4), 155,2015. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.2647>
- Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastiris E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I:** Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. *Eur. Cardiol. Rev.* 13, 64–69, 2018.
- Krischke M, Hempel G, Voller S:** Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of doxorubicin in children with cancer: results of a "European pediatric oncology off-patents medicines consortium" trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 78(6):1175-1184, 2016.
- Kunarajah K, Hennig S, Norris RL:** Population pharmacokinetic modelling of doxorubicin and doxorubicinol in children with cancer: is there a relationship with cardiac troponin profiles? *Cancer Chemother Pharmacol.* 80(1):15-25, 2017
- Kurt S, Ünsar S, Erol Ö:** Kanserli hastalara bakım verenlerin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilim Derg.*;11(1):43-48, 2020. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.614872>
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD:** Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 373:23-34, 2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
- Laurent G, Jaffrézou JP:** Signaling pathways activated by daunorubicin. *Blood.* 98:913-24, 2001.
- Lewitt G:** Therapy Based long Term Follow Up, Practice Statement: 14. Cardiac. United Kingdom Children's Cancer Study Group, editor. 2005.
- Li X, Liang J, Qu L, Liu S, Qin A, Liu H, Wang T, Li W, Zou W:** Exploring the role of ferroptosis in the doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity using a murine model. *Chemico-Biological Interactions*, 363, 110008, 2022.
- Liang S, Brundage RC, Jacobson PA, Blaes A, Kirstein MN:** Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of acute N-terminal pro Btype natriuretic peptide after doxorubicin infusion in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 82(3): 773-783, 2016.

- Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, Barry EV, Asselin BL, Athale U, Clavell LA:** Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 11, 950–961, 2010.
- Lipshultz SE, Herman EH:** Anthracycline cardiotoxicity: the importance of horizontally integrating pre-clinical and clinical research. *Cardiovasc Res.* 114(2): 205-209, 2018.
- Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE:** Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol.* 30(10): 1042-1049, 2012.
- Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI:** Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs.* 16(5): 373-389, 2014.
- Mahboubi M:** Marsh Mallow (*Althaea officinalis* L.) and Its Potency in the Treatment of Cough. Echter Eibisch (*Althaea officinalis* L.) und seine Wirksamkeit in der Behandlung von Husten. *Complementary Medicine Research*, 27(3), 174–183, 2020. <https://doi.org/10.1159/0005037477>
- Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G:** Anthracyclines as topoisomerase II poisons: from early studies to new perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 3480, 2018.
- Marshmallow:** In Drugs and Lactation Database (LactMed®). *National Institute of Child Health and Human Development*, 2024.
- McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM:** Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 31, 63–75, 2017.
- Michel L, Mincu R, Mahabadi A, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, ... & Totzeck M:** Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 350-361, 2019. <https://doi.org/10.1002/ehf.1631>
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L:** Anthracyclines molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews.* 56:185-229, 2004.
- Moghaddam Z, Rostami M, Zeraatchi A, Abadi H, Karamitanha F, Amirmoghaddami H:** Evaluation of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity: role of cardiac biomarkers. *Experimental Oncology*, 44(1), 60-66, 2023. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17496>
- Mohamed A, Eldin H, Salam M:** B-type natriuretic peptide and troponin i as possible predictive biomarkers for cardiotoxicity induced by tricyclic antidepressants and antipsychotics overdose. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 33(2), 70-79, 2019. <https://doi.org/10.21608/ajfm.2019.38326>
- Müller I, Niethammer D, Bruchelt G:** Anthracycline-derived chemotherapeutics in apoptosis and free radical cytotoxicity (Review). *International Journal of Molecular Medicine.* 1: 491-494, 1998.

- Nagi MN, Al-Shabanah OA, Hafez MM, Sayed-Ahmed MM** : Thymoquinone supplementation attenuates cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 25(3), 135-142, 2011.
- Olofinisan K, Ajala-Lawal R, Ajiboye T**: Loperamide-induced cardiotoxicity in rats: evidence from cardiac and oxidative stress biomarkers. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33(4), 2018. <https://doi.org/10.1002/jbt.22278>
- Özer H, Çoban F, Bouljak MS**: Doğu Anadolu Bölgesinin Önemli Tıbbi-Aromatik Bitkileri. *Erciyes Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi*, 3(1), 16-23, 2020.
- Özlük AA, Oytun MG, Günenç D**: Kanseri immünoterapisi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*. 2: 21-23, 2017.
- Özyazgan C, Ferahoğlu E, Kırıcı S**: Hatmi (*Althaea officinalis* L.) Bitkisinin Genel Özellikleri ve Bazı Aktarlardaki Durumu. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 29-37, 2023.
- Pekmezci H, Köse B. G, Akbal Y, Özdemir VA, Çol BK**: Kemoterapi alan kanser hastalarının semptom yönetiminde tamamlayıcı terapi kullanımları. *Sağ Aka Derg.* 9: 211-219, 2022. <https://doi.org/10.52880/sagakaderg.1045498>
- Pizzo PA, Poplack DG**: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 229-332, 2006.
- Rezaei M, Dadgar Z, Noori-Zadeh A, Mesbah-Namin SA, Pakzad I, Davodian E**: Evaluation of the antibacterial activity of the *Althaea officinalis* L: Leaf extract and its wound healing potency in the rat model of excision wound creation. *Avicenna J Phytomed.* Mar-Apr;5(2): 105-112, 2015.
- Rossi S (Ed)**: Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2014
- Said AM**: Hatmi çiçeği (*Althaea officinalis* L.)'nin prostat kanserinde hücre canlılığı, göçü ve apoptoz üzerine etkileri. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2022.
- Sadighara P, Gharibi S, Moghadam Jafari A, Jahed Khaniki G, Salari S**: The antioxidant and Flavonoids contents of *Althaea officinalis* L. flowers based on their color. *Avicenna J Phytomed.* 2012 Summer; 2(3):113-117.
- Sahna E, Parlakpınar H, Ozer MK, Ozturk F, Ozugurlu F, Acet A**: Melatonin protects against myocardial doxorubicin toxicity in rats.' role of physiological concentrations, 35, 4, 257-261, 2003.
- Sallustio BC, Boddy, AV**: Is there scope for better individualisation of anthracycline cancer chemotherapy? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(2), 295-305, 2021.
- Salman T, Dinçkal Ç**: Kanseri ve immünoterapi. Koçdor H, Pabuççuoğlu A, Zihnioğlu F, Sağın F (eEditörler). Sağlık Biyoteknolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.78-84, 2022.

- Shaul P, Frenkel M, Goldstein EB, Mittelman L, Grunwald A, Ebenstein Y, Tsarfaty I, Fridman M.** The structure of anthracycline derivatives determines their subcellular localization and cytotoxic activity. *ACS Med. Chem. Lett.* 4, 323–328, 2013.
- Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE:** Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: Implications for children. *Paediatr. Drugs* 7, 187–202, 2005.
- Skitch A, Mital S, Mertens L, et al:** Novel approaches to the prediction, diagnosis and treatment of cardiac late effects in survivors of childhood cancer: a multi-centre observational study. *BMC cancer.* 17: 519, 2017.
- Smith, LA:** Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 10, 337, 2010.
- Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al:** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin.* 71(3): 209-249, 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Swaminathan H, Saravanamurali K, Yadav SA:** Extensive review on breast cancer its etiology, progression, prognostic markers, and treatment. *Medical Oncology*, 40(8), 238, 2023.
- Şen F, Aydın A:** Kanserde tanı, sınıflandırma ve evrelendirme. İçinde: Onkoloji hemşireliği. Can G (Ed.): İstanbul: Nobel Yayınevi; İstanbul s.73-90, 2015.
- Şen F, Aydın A:** Kanserde tanı, sınıflandırma ve evrelendirme. İçinde: Onkoloji hemşireliği. Can G (Ed.):2.Baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; Ankara s.67-91, 2019.
- Tantawy M, Frances GP, Sonal S, Yan G:** Epigenetic Changes Associated With AnthracyclineInduced Cardiotoxicity. *Clinical and Translational Science*, 14, 36–46, 2021. <https://doi.org/10.1111/cts.12857>
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH:** Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Part A), 2751-2768,2014.
- Turhan T, Ağaç M, Aykan A, Kul S, Akyüz A, Gökdeniz T, Çelik Ş:** Usefulness of heart-type fatty acid-binding protein and myocardial performance index for early detection of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Angiology*, 68(1), 52-58,2016. <https://doi.org/10.1177/0003319716637516>
- Trajkovska I, Hasan T, Nedeska-Minova N, Georgievski B, Cevreska L, Gacovski A:** Early and late complications in patients with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell – *Case report.* *Maced J Med Sci*: 5: 340-343, 2017.
- Tzolos E, Adamson PD, Hall PS, Macpherson IR, Oikonomidou O, MacLean M, Lewis SC, McVicar H, Newby DE, Mills NL, Lang NN, Henriksen PA:** Dynamic changes in high-sensitivity cardiac troponin i in response to anthracycline-based chemotherapy. *Clinical Oncology*, 32(5), 292-297, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.11.008>

- Uğur Ö:** Olgu senaryolarıyla iç hastalıkları hemşireliği. S. Özer (Ed.): İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2019.
- Utari AU, Djabir YY, Palinggi BP:** A combination of virgin coconut oil and extra virgin olive oil elicits superior protection against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(2), 138, 2022.
- Wahab M, Shalaby S, Awady E, Hussien R, Eldin W:** Assessment of the role of total antioxidant capacity and troponin i as possible predictors for phosphides -induced cardiotoxicity. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 34(1), 82-94, 2020. <https://doi.org/10.21608/ajfm.2020.68598>
- Wallace KB:** Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacology & Toxicology*. 93:105-15, 2003.
- Wilkins MR, Redondo J, Brown LA:** The Natriuretic Peptide Family. *Lancet*, 349;1307-10, 1997.
- Yakar M, Etiz D, Kütri D, Duruer K, Bozdoğan Ö:** Online Radyoterapi Bilgilendirme Aplikasyonu. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 46(6):832-41, 2024.
- Yıkar N, Çalışkan A, Köroğlu EÖ, Yılmaz, EB:** Radyasyon onkoloji ünitesinde tedavi gören meme kanseri hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım durumları ve tutumları. *Antalya Bilim Üniversitesi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*, 5(2), 56-84, 2025. <https://doi.org/10.54969/abuijss.16106555>
- Yıldız İ:** Sitotoksik kemoterapi ve prensipleri. Editör: Can G. Onkoloji hemşireliği. Nobel Kitabevi, İstanbul s: 169-186, 2015.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M:** Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanisms. *Am J Obstet Gynecol*, 135, 972–976, 1979.
- Young Suk Kwon EH, Maggie S, Alana C, Aurelie G, Andrew ZW, Daniel X:** Extracranial palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 41, 2023.
- Yu X, Ruan Y, Huang X, Dou L, Lan M, Cui J, Chen B, Gong H, Wang Q, Yan M, Sun S, Qiu Q, Zhang X, Man Y, Tang W, Li J, Shen T:** Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 523, 1, 140- 6, 2020.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF:** Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*. 18:1639-1642, 2012.
- Zheng HC, Onderko L, Francis SA:** Cardiovascular risk in survivors of cancer. *Current Cardiology Reports*. 19: 64, 2017.