



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHI ANABİLİM DALI



**SIÇANLARDA DOKSORUBİSİNE BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE
VİNKRİSTİN VE ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRATININ (TYROSOL) SERUM
BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Özge ATEŞ

DOKTORA TEZİ

BURSA-2023





T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**SIÇANLARDA DOKSORUBİSİNE BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTE
ÜZERİNE VİNKRİSTİN VE ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRATININ
(TYROSOL) SERUM BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Özge ATEŞ

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Ayşe TOPAL

BURSA-2023

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “**Sıçanlarda doksorubisine bağlı kardiyotoksisite üzerine vinktistin ve zeytin yaprağı ekstratının (tyrosol) serum biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin karşılaştırılması**” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden olduğunu belirtir ve beyan ederim.

Özge ATEŞ
10/07/2023

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

...../...../.....

Adı Soyadı: Özge ATEŞ

Anabilim Dalı: Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı

Tez Konusu: Sıçanlarda doksorubisine bağlı kardiyotoksisite üzerine vinktistin ve zeytin yaprağı ekstratının (tyrosol) serum biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin karşılaştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Ayşe TOPAL

İmza:

İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	II
KABUL ONAY SAYFASI.....	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Veteriner Hekimlikte Onkoloji	4
2.2. Onkolojide Kullanılan Başlıca İlaçlar.....	4
2.3. Kemoterapötiklerin Yan Etkileri.....	5
2.4. Doksorubisin Tanımı ve Yapısı.....	12
2.5. Doksorubisinin Yan Etkileri.....	14
2.6. Vinkristin Tanımı ve Yapısı.....	15
2.7. Vinkristinin Yan Etkileri.....	17
2.8. Zeytin Yaprağı Ekstratı (Tyrosol).....	18
2.9. Kalp Kasının Kasılma Mekanizması.....	20
2.10. Troponinler.....	21
2.11. Kreatin Kinaz-Miyokard Bandı (CK-MB).....	21
2.12. Laktat Dehidrojenaz (LDH).....	22
2.13. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	23
2.14. Kardiyotoksisitenin Klinik Tipleri.....	23
2.15. Hayvanlarda Kalp Yetmezliği.....	24
2.16. Doksorubisine Bağlı Gelişen Kardiyotoksisite.....	25
2.17. Doksorubisinin Kardiyotoksik Etkilerinin Saptanmasında Troponinlerin ve CK-MB'nin Kullanımı.....	28
2.18. Doksorubisin Kardiyotoksisitesinde Karşılaşılan Histopatoloji Değişimler.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Hayvan Materyali.....	31
3.2. Materyal Seçim.....	31
3.3. Yöntem.....	33
3.4. Çalışma Grupları ve İşlemler.....	34
3.5. Anestezi ve Numunelerin Toplanması.....	36
3.6. Serum Biyokimyasal Değerlendirme.....	39
3.7. Histopatolojik İncelemeler.....	41
3.8. RNA Ekstraksiyonu.....	41
3.9. cDNA Sentezi.....	42
3.10. Real-Time Kantitatif PCR (qPCR).....	42
3.11. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Biyokimyasal Parametreler.....	44

4.1.1. cTnI (Cardiac Troponin I).....	45
4.1.2. ALT (Alanin Aminotransferaz).....	46
4.1.3. LDH (Laktat Dehidrogenaz).....	47
4.1.4. CK-MB (Creatin Kinaz- Miyokard Bandı).....	48
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	49
4.2.1. Kalp Dokusunda Ödem-Şişme-Kanama Skorlaması	50
4.2.2. Kalp Dokusunda Disorganizasyon Skorlaması.....	53
4.2.3. Kalp Dokusunda Vakuolizasyon Skorlaması.....	55
4.2.4. Kalp Dokusunda Nekroz Skorlaması.....	57
4.2.5. Kalp Dokusunda Yangı Skorlaması.....	59
4.2.6. Karaciğer Dokusunun Skorlaması.....	60
4.2.7. Akciğer Dokusunun Histopatolojik Skorlaması.....	61
4.3. mRNA Ekspresyon Düzeyindeki Değişimler.....	62
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	64
6. KAYNAKLAR.....	75
7. SİMGELER ve KISALTMALAR.....	87
8. EKLER.....	89
9. TEŞEKKÜR.....	91
10. ÖZGEÇMİŞ.....	92

TÜRKÇE ÖZET

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada sıçanlarda doksorubisine bağlı kardiyotoksosite üzerine vinkristin ve zeytin yaprağı ekstratının(tyrosol) sıçanlara ait serum biyokimyasal, histopatolojik parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 49 adet Sprague Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar kontrol (K), doksorubisin (D), vinkristin (V), tyrosol (zeytin yaprağı ekstratı)(T), doksorubisin+vinkristin (D+V), doksorubisin+tyrosol (zeytin yaprağı ekstratı)(D+T), doksorubisin+vinkristin+tyrosol (zeytin yaprağı ekstratı) (D+V+T) grupları olmak üzere her çalışma grubunda 7 denek olacak şekilde rastgele 7 grup oluşturuldu. Tüm sıçanlara gün aşırı 6 doz olmak üzere intraperitoneal ilaç uygulaması yapıldı. Çalışmanın son gününde, sıçanlar derin anesteziye alındı. İntrakardiyak olarak kalpten serum biyokimyasal incelemeler için kan numuneleri toplandı. Histopatolojik incelemeler için kalp, karaciğer ve akciğerden, gen analizi için kalpten dokular toplandı.

İlaç uygulamaları süresince sadece D+V+T grubunda 2 adet sıçanda ölüm gözlenmiştir. Deneysel süreçte sıçanların haftalık ağırlık ölçümleri yapıldı. Ağırlık ölçümlerinde doksorubisin uygulanan sıçan gruplarında vücut ağırlıklarında azalma olduğu gözlemlendi. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, cTnI, ALT, LDH, CKMB verileri incelendiğinde gruplardan elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P<0,05$). Mikroskopik değerlendirme için alınan kalp dokularında miyokard tabakasında ödem-şişme-kanama, disorganizasyon, vakuolizasyon, nekroz ve yangı lezyonları tespit edildi ve skorlandı. Histopatolojik bulgular incelendiğinde sadece yangı değerinde gruplar arasında farklılıklar olmadığı saptandı. Gruplara ait TNNT2 geninin mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimleri incelendiğinde, kontrol grubuna göre doksorubisinin gen ekspresyonunu baskıladığı, ancak T (tyrosol) grubunun mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığı görüldü.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, sıçanlarda doksorubisine bağlı kardiyotoksosite üzerine zeytin yaprağı ekstratı(tyrosol), serum biyokimyasal olarak kardiyoprotektif etki sağlamazken, histopatolojik olarak ve TNNT2 geninin mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimleri incelendiğinde kardiyoprotektif etki sağladığı belirlenmiştir. Koruyucu etkilerin oluşması için ilaçların uygulandığı günlerde değişiklik yapılması ve deney süresinin uzatılması gibi değişikliklerle ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, Vinkristin, Tyrosol, Sıçan, Kardiyotoksosite

İNGİLİZCE ÖZET

Comparison of Serum Biochemical and Histopathological Effects of Vincristine and Olive Leaf Extract(Tyrosol) on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats

In our study, it was aimed to investigate the effects of vincristine and olive leaf extract(tyrosol) on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats on serum biochemical and histopathological parameters of rat.

49 Sprague Dawley rats were used in the study. The rats were randomly divided into 7 groups with 7 rats in each group as control (K), doxorubicin (D), vincristine (V), tyrosol (olive leaf extract)(T), doxorubicin+vincristine (D+V), doxorubicin+ tyrosol (olive leaf extract) (D+T), doxorubicin+vincristine+ tyrosol (olive leaf extract) (D+V+T) groups. Intraperitoneal drug administration was applied to all groups as 6 doses every two day. On the last day of the study, the rats were placed under deep anesthesia. Intracardiac blood samples were collected from the heart for serum biochemical examinations. Tissues were collected from the heart, liver and lungs for histopathological examinations, and from the heart for gene analysis.

During drug administration, death was observed only in 2 rats in D+V+T group. During the experimental process, weekly weight measurements of the rats were made. In weight measurements, it was observed that there was a decrease in body weight in the rat groups administered doxorubicin. When biochemical parameters were examined, cTnI, ALT, LDH, CKMB data were analyzed, it was observed that there were statistically significant differences between the groups ($P<0,05$). Edema-swelling-bleeding, disorganization, vacuolization, necrosis and inflammatory lesions in the myocardial layer were detected and scored in the heart tissues taken for microscopic evaluation. When the histopathological findings were examined, it was determined that there were no differences between the groups only in the inflammatory lesion. When the changes in the mRNA expression level of the TNNT2 gene belonging to the groups were examined, it was found that doxorubicin suppressed gene expression compared to the control group, but increased the mRNA expression levels of the T (tyrosol) group.

When the results obtained were evaluated, it was determined that olive leaf extract (tyrosol) did not provide a cardioprotective effect in serum biochemically on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats, but when the changes in the mRNA expression level of the TNNT2 gene were examined and histopathologically, it was found to provide a cardioprotective effect. In order for protective effects to occur, further studies are needed with changes such as making changes to the days when medications are administered and extending the experimental period.

Key Words: Doxorubicin, Vincristine, Tyrosol, Rat, Cardiotoxicity

1. GİRİŞ

Günümüzde kanser hastalarında tedaviye giden süreçte cerrahi müdahaleyle, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının kombinasyon halinde kullanılması başarıyı arttırmaktadır. Kanser sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kanser tedavisi için planlanan süreçte iki uygulamadan söz edilmektedir. İlki hormonları içeren kanser kemoterapisi ve sitotoksik ilaçlar, ikincisi ise antianjiyogenik ajanların yer aldığı biyolojik tedavi ve immünoterapi uygulamalarıdır.

Kanser tedavisi sırasında ya da yıllar sonrasında ortaya çıkabilen, önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan komplikasyonlar mevcuttur. Bunlar, kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin birlikte kullanımına bağlı kardiyak komplikasyonlardır. Kanser tedavi protokollerinde yer edinen önemli ilaç grubundan biri antrasiklin grubu ilaçlardır (Kısmet, 2000). Onkolojide antrasiklin grubu ilaçlar etkili antineoplastik aktiviteleri sebebiyle en sık kullanılan ajanlardır. Bu grup ilaçlar, kardiyotoksik etkileri sebebiyle sınırlı kullanım alanına sahiptir (Durmaz, Özdemir, & Bozkurt, 2009). Yüksek kardiyotoksik risk sebebiyle bu ilaçlara maruz kalan hastalar tedavi süresince ve bitiminden sonra hayat boyu izlenmelidir (Kısmet, 2000).

Antrasiklin antikanser ilacı doksorubisin, *streptomyces*'lerden elde edilmiştir. Doksorubisinin canlı organizmada gösterdiği biyokimyasal ve biyolojik etkileri farklılık gösterir. Bu etkiler; Demir iyonu öncelikli olmak üzere, +2 değerli katyonların şelasyonu ile süperoksit ve oksijen radikalleri oluşumuna, DNA çift sarmalları arasında interkalasyon gözlenmesine, kinon-hidroksikinon fonksiyonel grubunun siklik oksidasyon-redüksiyonuna neden olmaktadır (Kaldır, Tatlı, Turgut, & Vural, 2002). Doksorubisin katı tümörler, yumuşak doku sarkomları, meme tümörü ve hematolojik malignite tedavisinde iyi çalışan bir ilaçtır (Liao ve ark., 2020). DNA TopII α sarmalına bağlanır ve oluşan kalıcı olmayan çift zincir kırıklarını sürekli hale getirerek hücreleri öldürür. (İpek, 2018). Doksorubisinin klinik kullanımını sınırlayan, deneysel modellerle kanıtlanmış birçok toksik etkisi vardır. Bunlar; kalp aritmileri, kemik iliği toksisitesi, kardiyomiyopatiler, konjestif kalp yetmezliği, kardiyotoksisite, hepatotoksisite ve nörotoksisite gibi reaksiyonlardır (Jacevic ve ark., 2018; Liao ve

ark., 2020). Doksorubisinin doza bağımlı yan etkisi kardiyotoksitesidir. Doksorubisin ile indüklenen kardiyotoksitesinin kesin moleküler işleyişi bilinmemektedir, bu konu hakkında farklı görüşler vardır (Liao ve ark., 2020). Bunlar; oksidatif stres (ROS), Fe-doksorubisin kompleksi, nitrik oksit sentaz (NOS) bağımlı ROS, NAD(P)H bağımlı ROS oluşumu ve apoptozisdir (Horenstein, Vander Heide, & L'Ecuyer, 2000; Renu, VG, PB, & Arunachalam, 2018; Simunek ve ark., 2009).

Vinca alkaloid ailesinin bir üyesi vinkristindir. Kemoterapötik tedavide birçok malignitede yaygın kullanılmaktadır. Ewing sarkomu, lenfoma, embriyonal robdomiyosarkom, nöroblastoma, akut lenfoblastik lösemi, küçük hücreli akciğer kanseri, kronik lenfositik lösemi, serviks kanseri, göğüs kanseri ve multiple miyelomada da kullanılmaktadır. Belirgin kemik iliği toksitesine yol açmaz. Doz belirlenmesinde en önemli faktör otonom ve periferik nöropati etkisidir. Kemoterapötik tedavide doksorubisin varsa, bu ilaca maruz kalan yetişkin kardiyomiyositleri korumak amacıyla hastaya vinkristin takviyesi önerilmektedir (Panda, Kar, & Ramamurthy, 2014). Vinkristinin doksorubisine bağlı kardiyak miyosit toksitesini azalttığı, hücre kültürü modeli ile denenerak kanıtlanmıştır. Kimyasal ve hipoksik oksidatif strese maruz kalan kültürlenmiş yetişkin fare kardiyak miyositleri üzerinde vinkristinin kardiyoprotektif yönde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (Chatterjee, Zhang, Tao, Honbo, & Karline 2008).

Doksorubisine bağılı kardiyotoksitede antioksidan enzimlerin ve serbest radikallerin etkinliğinin bulunmasıyla birlikte antioksidan tedavi denemelerini ön plana getirmiştir. Van Vleet, & Ferrans, (1980) gerçekleştirdiği çalışmada tavşanlara doksorubisinle birlikte antioksidan olarak E vitamini ve selenyum verilmiş, doksorubisine bağılı oluşan kardiyotoksitesinin azaldığı bu 10 haftalık çalışma döneminin sonunda gözlenmiştir. Bu çalışmaya ek olarak farklı antioksidanlarda (koenzim Q, deksrazoksan (ICRF-187), kalsiyum kanal blokörü ve melatonin) gibi ajanların uygulandığı çalışmalar yapılmıştır (Demir ve ark., 2004).

Antioksidanlar, demir şelatlayıcı ajanlar ve eritropoietin gibi hematopoetik sitokinler doksorubisin kardiyotoksitesini düşürmek için hayvan modellerinde

kullanılan ajanlardır (Chatterjee ve ark., 2008). Bunun yanında, birçok çalışma oksidatif stresin kardiyotoksikite gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Eğer, oksidatif stresi önlemeye yönelik tedaviler uygulanırsa kardiyotoksik hasarın azalabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle doksorubisine bağlı kardiyotoksik etkiyi azaltmak için antioksidanlara başvurulmuştur (Adıyaman ve ark., 2019).

Zeytin yaprağı ekstratı (2-(4-Hydroxyphenyl)ethanol, Tyrosol), antioksidan, antienflamatuar, antihiperlipidemik ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir (Kumral, Giriş, & Tekkeşin, 2015). Zeytin yaprağı ekstratının uzun zamandır oleuropein, hidroksityrosol, oleuropein aglikon ve tyrosol gibi antioksidan moleküllere sahip olduğu bilinmektedir. Deneysel çalışmalar, zeytin yaprağı ekstratının farklı hastalıkların tedavisinde fizyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik değişimlere neden olduğunu göstermektedir. Kumral ve ark., (2015) sıçanlarda oluşturdukları deneysel çalışmada deneklere zeytin yaprağı ekstratı içirerek doksorubisin kaynaklı toksisite üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre cTnI, ALT, AST aktivitelerinde düşüşler tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarla birlikte organ koruyucu maddelerin ve antioksidanların etkinliği gözlendikçe günlük kullanımlarında artış göstermiştir. Bu çalışmada; sıçanlarda doksorubisinin kardiyotoksik etkisini azaltmak ya da ortadan kaldırmak amacıyla vinkristin ve antioksidan özelliğe sahip olan zeytin yaprağı ekstratının (2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol, Tyrosol) muhtemel koruyucu etkilerini serum biyokimyasal, histopatolojik ve qPCR yöntemi ile TNNT2 geni ifade düzeyi yönünden değerlendirmek, birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek olumlu verilerin doksorubisinin yarattığı kardiyotoksik etkisinin çözümüne katkı sağlaması beklenmektedir. Bu çalışmadan elde edilecek veriler ile vinkristin, zeytin yaprağı ekstratı veya her ikisinin birlikte kullanımının, doksorubisine bağlı meydana gelen kardiyotoksik etkiyi azaltıp azaltmayacağı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Veteriner Hekimlikte Onkoloji

Kanser, uzun yıllar boyunca tüm canlılarda sıklıkla gözlenen bir problemdir. Kanser hakkında kayıtlar en eski MÖ 3000 yılına kadar dayanmaktadır. Kanser kelimesi latineden köken alır. Tümör kelimesi ilk kez Hippokrat tarafından MÖ 3. yüzyılda kullanılmıştır. Galen ise ilk kez şişme anlamına gelen “’oncos” terimini kullanmıştır. Johannes Müller’in 1838’de kanserin hücrelerden oluştuğunu ortaya koyması ile başlayan süreç, veteriner hekimlikte yüzyılı aşkın süredir bilinmekte ve hala gelişmektedir. Türkiye’de veteriner hekimliği eğitiminin tarihsel gelişim sürecinde veteriner hekimliği uygulamalarının farklı alanları arasında patolojinin önemli bir yeri mevcuttur. Patolojinin ilgi alanında bulunan konulardan birisi de kanserdir. Patolojide tümörleri inceleyen alt bilim dalı “onkoloji” olarak adlandırılır. Tümör ile benzer anlamları taşıyan, “neoplazma”, ve “ur” da kullanılan diğer kelimelerdir (Aslım, & Yavuz, 2016; Baykara, 2016; Fitzmaurice ve ark., 2015).

Veteriner onkoloji, hayvanlarda kanser vakalarının teşhis edilmesi ve tedavisi ile ilgilenen veteriner hekimliğinin bir dalıdır. Son yıllarda hem tanı hem de tedavi seçenekleri bakımından hızla gelişen bir bilim dalıdır (Demirkan, 2013).

2.2. Onkolojide Kullanılan Başlıca İlaçlar

Antikanser ilaçlar şu şekilde sınıflandırılabilirler;

- Çok fonksiyonlu alkilleyici ilaçlar
Chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan.
Etilen iminler: Thiotepa (triethylenethiophosphoramide).
Sulfonik asit esterleri: Busulphan.
Epoksitler: Pipobroman, piposulfan.
- Antimetabolitler
Folik asit analogları: Methotrexate.
Pirimidin analogları: Cytosin arabinoside.

Purin analogları: 6- mercaptopurine.

Halojenlenmiş pirimidinler: 5- fluorouracyl.

Glutamin antagonistleri: Azaserin.

- Vinca alkaloidleri: Vinkristin, vinblastin.
- Antitümör antibiyotikler: Aktinomisin D, mitramisin, daunomisin, doksorubisin, mitomisin C, bleomisin.
- Hormonlar
Androjenler: Testosteron propionat, metil testosteron.
Östrojenler: Estradiol benzoat, diethylstilbestrol, ethynylestradiol.
Progesteronlar: Progesteron caproat, medroxyprogesteron asetat.
Kortikosteroidler: Prednison, prednisolon.
Tiroid hormonları: Triiodothyronin.
Antiöstrojenler: Tamoksifen.
Steroid sentezini engelleyenler: Elipten.
- Diğerleri
Antiproliferatif enzimler: L- asparaginase.
Nitrozürealar: Streptozotosin.
İnorganik platin bileşikleri: Cisplatin, procarbazine, hidroxyurea imidazole, karboksamid gibi ilaçlar (Erer, & Kıran, 2019).

2.3. Kemoterapötiklerin Yan Etkileri

Kemoterapötik ajanlar kanser hücrelerine etki ettikleri gibi bununla birlikte normal fizyoloji içerisinde hızla çoğalmakta olan hücrelere de etki edebilmektedirler. Bu belirtilen durumdan en çok zarar gören hücre tipleri gonadlar, gastrointestinal hücreler, deri hücreleri (kıl folikülü hücreleri) ve kemik iliği hücreleridir. Bunun yanında diğer sistemlere ait olan organlara (böbrek, karaciğer, akciğer) ait hücreleri de etkilemektedir.

Kemoterapötik ilaçların kullanımı planlandığında özellikle bu ilaçların olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu grup ilaçların en uygun şekilde tercih edilmesinde etki mekanizmaları, biyoyararlanımı, vücutta gerçekleşen metabolizması

ve ilaç etkileşimlerinin ve toksisitelerinin bilinmesi ve takip edilmesi önemlidir. Çoğunlukla kemoterapötik ilaçlar kaynaklı yan etkiler; doz ilişkili miyelosupresyon, kusma ve ishaldir.

Kanser ilaçlarının mekanizmasıyla birlikte gösterdiği sitotoksosite durumu, sadece kanser hücrelerine seçici değildir; diğer sistemlere ait hücrelerde de daha az oranda toksisite gözlenebilir. Bu durumun temel açıklaması olarak kanser hücrelerinin biyokimyasal yapısının temelde normal hücrelere benzerlik göstermesi söylenebilir. (Erer, & Kıran, 2019).

İlaçlara bağlı oluşan toksik yan etkiler ilaçların uygulamasını takip eden süreçte akut (bulantı, kusma) olarak görülebileceği gibi subakut (miyelosupresyon) veya kronik (katarakt, sekonder malignite) olarak ortaya çıkabilmektedir. Antrasiklin uygulamasıyla birlikte gözlenen kardiyotoksosite ve sisplatin uygulamasıyla gözlenen nefrotoksosite kümülatif toksisiteye örnek olarak verilebilir. Kümülatif toksisite hastadan hastaya değişebilen farmakodinamik yapıdaki değişimlerden etkilenmektedir. Kemoterapötik uygulamasıyla birlikte hastada gözlenen toksisite; hastanın yaşı, daha önce kemoterapi alıp almaması, beslenme, organların genel durumu, genetik, ilacın maksimum plazma durumu gibi multifaktöriyel etkilere bağlıdır (Dilek, 2010; Meyer, Danoff, Lancaster, & Nathan, 2015).

Kemoterapiye alınan hayvanların yaklaşık %5’inde hospitalizasyona ihtiyaç duyulurken, %1’inde hayatı ciddi tehdit eden yan etkiler görülür. Bu etki genellikle lökopeniye bağlı sepsis şeklindedir (Erer, & Kıran, 2019; Liu ve ark., 2022).

Hastaya uygulanan tedavinin başarısı hastanın ve patolojinin prognozu açısından oldukça önem taşımasının yanında, hastaya uygulanan, tedavi bağımlı oluşabilecek yan etkilerin bilinmesi ve uygulayıcı tarafından takip edilmesi de en az ilacın etkinliği kadar önem göstermektedir. Kemoterapötiklerin uygulaması sürecinde önceden bilinen ve tahmin edilebilen etkilerin yanında beklenmeyen etkilerde hastalarda görülebilmektedir. Tedavi uygulamaları sırasında gözlenen erken ya da geç

dönem toksisitelerin doğru zamanda farkedilmesi ve gerçekleştirilen erken teşhis ile birlikte erken müdahale sonucunda hastaya ait prognozun iyileştirilmesi sağlanabilmektedir.

Gastrointestinal Toksikite: Kemoterapi sırasında en çok karşılaşılan yan etkidir. Genellikle bulantı, kusma ve ishal ile seyreder (Erer, & Kıran, 2019). Kemoterapiye bağlı gözlenen ishal oluşumunda multifaktöriyel etkinlik söz konusudur. İntestinal mukoza katmanında gözlenen akut hasar (yüzeysel nekroz, intestinal epitelyum hücre kaybı ve intestinal duvarda yangı oluşması) ince bağırsağın emilim dengesini bozar (Dasarı, & Tchounwou, 2014). Tedavi olarak kaybedilen sıvı kadar intravenöz sıvı takviyesiyle rehidrasyon sağlanır. Kemoterapiden önce antiemetik ilaçlar önerilmesinde fayda vardır (Dilek, 2010).

Miyelosupresyon: Birçok kemoterapötik ilaç kemik iliğini baskılar. Bu durum çoğu zaman nötropeni şeklinde kan tablosuna yansır. Tedaviden 7-10 gün sonra ortaya çıkar. Trombositopeni ve anemiye daha az rastlanılmaktadır. Tedavi gören hayvanlar nötropeni nedeniyle sepsis riskiyle karşı karşıyadır (Toksvang, Lee, Yang, & Schmiegelow, 2022). Bu nedenle tedaviye başlamadan tam kan sayımı mutlaka yapılmalıdır. Tedavi sırasında düzenli aralıklarla kan sayımı tekrarlanmalıdır. Nötrofil sayısında azalma saptanırsa ilacın bir sonraki dozu %20-25 oranında azalmalı ve geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Nötrofil sayısında azalma devam ederse kurtarma protokollerine geçilmelidir (Erer, & Kıran, 2019).

Böbrekler üzerinde toksik etki oluşturan ajanlar (sisplatin ve karboplatin gibi) böbrek metabolizmasında yer alan eritropoetin üretimini düşürerek anemiye neden olur. Miyelosupresyonun oluşum zamanı kemoterapötik ajanın türü ve uygulanan miktarıyla ilişkilidir. Kemoterapötikler arasında miyelosupresyon gözlenme süresi değişmekle birlikte siklofosfamid ve antrasiklin gibi ilaçlar için 6-12 gün olup, karmustin (BCNU) için ise 3-5 haftaya kadar değişebilmektedir. Hücre siklusunu hedef alarak çalışan ajanlar ise daha kısa bir süreç içerisinde (3-5 gün) miyelosupresyona neden olurlar (Dilek, 2010).

Alopesi: Deri ve mukozalarda yer alan hücreler hızlı bölünme yeteneğine sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle ise kemoterapötik ajanlara karşı duyarlı oldukları bilinmektedir. Ürtiker, kontakt dermatit, angiyoödem gibi alerjik olaylarda hastalarda sık şekilde gözlenen yan etkilerdendir. Kemoterapötiklerin insanlarda sıklıkla gözlenen yan etkilerinden birisi ise alopesilerdir (Freites-Martinez ve ark., 2019). Alopesi kemoterapi uygulanan hastalarda sadece fiziksel değil bununla birlikte hastanın duygusal durumuna bozabilmektedir (Dilek, 2010).

Alopesi, hayvanlarda sık rastlanılmayan bir durumdur. Tedaviden 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Tedavi bitiminden yaklaşık 1 ay sonra kıllar tekrar çıkmaya başlar (Erer, & Kıran, 2019).

Stomatitis: Stomatitis, kemoterapötiklerin dozlarının belirlenmesinde etkin olarak kullanılan faktörlerden biridir. Ağız içi ödem, eritem ve atrofi ile karakterize ağız ve orofarinks mukozasının yangısına stomatitis denmektedir. Stomatitis şiddeti ve yaygınlığı birçok sebebe bağlı olarak değişmektedir (Oun, Moussa, & Wheate, 2018). Kemoterapi uygulaması gerçekleştirilen hastaların yaklaşık %40'ın da stomatitis gözlenmektedir. Kemoterapötik ilaçların daha yüksek dozlarda kullanıldığı hastalarda bu belirtilen oranın %78 düzeylerine kadar çıkabildiği belirtilmektedir. Oral enfeksiyonların hastada bulunması kemoterapi bağımlı oluşabilecek stomatitisin şiddetini arttırmaktadır. Bu olgularda tedavi öncesinde ve tedavi sürecinde hastanın ağız hijyeninin, uygun ilaçlar ve antiseptiklerle sağlanması oldukça önemlidir (Dilek, 2010).

Hayvanlarda tipik stomatitis kemoterapiye başladıktan yaklaşık 5-7 gün içinde ortaya çıkar (Erer, & Kıran, 2019).

Ekstravazyon ve Doku Hasarı: Kemoterapötikler intravenöz yolla verilirken bazen damar dışına kaçabilir. Bu gibi durumlarda çevre dokularda hasara yol açabilirler (Jiménez-Pulido ve ark., 2023; Shibata, Taogoshi, & Matsuo, 2023). Bu hasar doksorubisin, vinkristin ve vinblastin uygulamalarında görülür. Doksorubisinin yol açtığı bu hasar daha şiddetlidir. Böyle durumlarda, her üç saatte bir 15 dakika

süreyle buz paketleri konulmalıdır. Aynı bölgeye fizyolojik tuzlu su enjekte edilebilir (Erer, & Kıran, 2019).

Lenfoma ve miyeloma gibi patolojilerin tedavi sürecinde, tercih edilen kemoterapötik ajanlar hasta dolaşım sistemi üzerinde ciddi oranda trombus ve tromboemboli oluşma ihtimalini yükseltmektedir (Dilek, 2010).

Renal Toksisite: Sisplatin gibi kemoterapötik ajanlar yeterli sıvı takviyesiyle birlikte uygulanmadıklarında akut böbrek yetmezliği oluşma ihtimalini artırırlar. Glomerüler filtrasyonda oranındaki azalan yöndeki değişiklikler renal toksisite ile birlikte disfonksiyonlara neden olur. Proksimal tübüllerde gözlenen doz kaynaklı hasarlar hastada gözlenen hipomagnezemi ile kendini gösterir (Zhang, Ye, Tew, & Townsend, 2021). Hiponatremi ve hipokalsiüri gibi durumlar nadir olarak gözlenir. Sisplatin kaynaklı olarak hastalarda gözlenen nefropatilerin tedavi sürecinde en önemli uygulamalardan biri hastaya uygulanacak yeterli ve uygun miktarlardaki sıvı replasmanıdır. (Selim ve ark., 2023). Hastada prekemoterapötik dönemde var olan bir renal disfonksiyon var ise uygulanacak ilaçların dozları ona göre ayarlanmalıdır. Yüksek doz siklofosfamid uygulaması gerçekleştirilen kemoterapi hastalarında antidiüretik hormon salgılanmasının artışıyla bağlantılı olarak geri dönüştürülebilen düzeyde hiponatremi şekillenir. Siklofosfamid uygulaması kaynaklı en sık gözlenen komplikasyon hemorajik sistittir (Dilek, 2010).

Siklofosfamid verilen hastaların yaklaşık %10 unda görülen bu yan etki, ilaç verildikten 3-7 gün sonra ortaya çıkar (Erer, & Kıran, 2019).

Kardiyotoksisite: Kemoterapi tedavisi sürecinde kısa ve uzun dönemde gözlenebilecek en önemli potansiyel komplikasyon olarak kardiyotoksisite söylenebilir. Kardiyovasküler sistem üzerinde komplikasyon oluşturduğu belirlenen en önemli kemoterapötik ajanlara örnek olarak mitksantron, antrasiklinler, ifosfamid, siklofosfamid ve paklitaksel verilebilir. Antrasiklin uygulamasına bağlı gözlenen kardiyotoksisitenin akut formunda; EKG değişiklikleri, ritim bozuklukları ve hemen oluşan ventriküler disfonksiyonlar oldukça öne çıkmaktadır (Zhang ve ark., 2019).

Öncesinde radyasyon kardiyotoksisiteyi artırır. Akut kardiyomiopati yüksek doz siklofosamid ile oluşabilir. Kemoterapi öncesinde kalp hastalığı veya genetik yatkınlığı olan hastalarda kemoterapi sürecinde akut miyokard infarktüsleri gözlenebilir. Anjiografileri normal olup genetik veya diğer etkenlere bağlı olarak kardiyak risk faktörü olmayan hastalarda kardiyotoksisite gözlenmesi nispeten daha az olmaktadır. Başlıca lenfoma gözlenen hastalarda olmak üzere öncesinde mediastinal radyasyon maruziyeti oldukça önemlidir (Dilek, 2010).

Özellikle doksorubisin uygulamalarından sonra kardiyotoksisite görülür. Kardiyomiopati gelişir (Christidi, & Brunham, 2021; Songbo ve ark., 2019; Wu, Wang, Du, Zhang, & Ren, 2023; Zhang ve ark., 2022). Geri dönüşü zor olan bu bozukluk yaklaşık 6 ay içinde konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır (Erer, & Kıran, 2019; Renu ve ark., 2018).

Allerjik reaksiyonlar: Kemoterapi uygulaması gerçekleştirilen hastalarda güneş ışınlarına doğrudan maruz kalan bölgelerde kaşıntı, ödem, ağrılı eritem gibi fotosensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Metotreksat, radyasyon teması almış vücut bölümlerinde kısa veya 7 güne kadar varan süreçlerde toksik etkinliğini artırarak yangısal dermatitise neden olabilir. Standart dozların üstünde uygulanan sitarabin ve doksorubisin alan lenfoma olgularında eritematöz plag ve ödemle birlikte olan “hand-foot” sendromu görülebilir (Dilek, 2010; Pandey, Franco, & Li, 2022; Pereira ve ark., 2022).

Doksorubisin uygulamalarından sonra yüz ve kulaklarda ödemlerle karakterize gecikmiş tip aşırı duyarlılık gelişebilir (Erer, & Kıran, 2019; Nara ve ark., 2023; Yang ve ark., 2022).

Akciğer Toksisitesi: Kemoterapi uygulaması sürecinde ve sonrasında hastalarda gözlenen akciğer toksisitesinin oluşum nedeni ve seyri karmaşık bir yapıya sahiptir. Çalışılan kemoterapötik ilaçların bazıları dışında akciğer hasarının patofizyolojisinin detayları tam olarak bilinmemektedir ve araştırma süreçleri devam etmektedir (Dinh ve ark., 2020). Kemoterapi uygulamasına bağlı gözlenen akciğer

toksisitesi kısa süre içerisinde (2 ay içinde) ya da daha uzun süreçte de gözlenebilir. Akciğer toksisitesinin en ileri evresi olarak kronik fibrozis sendromu söylenebilir (Kulkarni ve ark., 2016; Walters, & Kleeberger, 2008). Kemoterapi sürecinde bleomisin uygulaması gerçekleştirilen hastalarda %10 oranında akciğer fibrozu geliştiği bildirilmiştir. Yüksek konsantrasyonda oksijenizasyon, yaş ve radyasyon gibi etkenler bleomisin kaynaklı akciğer patolojilerini arttırmaktadır. Patolojinin erken tespiti, steroid uygulamalarının erken başlatılması ve oksijenizasyon sürecinin azaltılması akciğer fibrozisi oluşumunu düşürebilir (Eguchi ve ark., 2022). İlaç ilişkili akciğer toksisitesinin semptomu dispnedir. Kemoterapötik ilaç uygulamasıyla birlikte gözlenen akciğer toksisitesinin en belirgin bulgusu dispneik solunumdur. Bununla birlikte hastada egzersiz dispnesi, kuru öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomlar şekillenebilir.

Karaciğer Toksisitesi: Kemoterapötik ajanlara bağlı karaciğer reaksiyonlarının çoğu idiosenkrotik ilaç duyarlılığıdır. Bunun yanı sıra immün baskılama, kanser tedavisi sürecinde geçirilen bulaşıcı hastalıklar, metastazlar ve çoklu ilaç uygulaması karaciğerin daha fazla yıpranmasına neden olmaktadır (Floyd, Mirza, Sachs, & Perry, 2006). Ayrıca karaciğer dolaşımına ait damarların tıkanması ile ilişkili veno oklüziv hastalık (VOD) doz bağımlı olarak gözlenen hepatotoksisite olgularında ortaya çıkabilmektedir (Prudowsky, Schafer, Brackett, Herbison, & Shapiro, 2023). Belirtilen durumlar dışında karaciğer toksisitesi oluşumuna neden olabilecek faktörler arasında; önceden var olan karaciğer hasarları, sepsis, genetik, immümsupresyona neden olan durumlar ve karaciğer metabolizması yüksek olan diğer ilaçların uygulanması sayılabilir. Hepatik destek uygulamasıyla birlikte hastalarda prognoz iyiye gidebilmektedir (Calistri ve ark., 2021).

Nörotoksisite: Kemoterapi hastalarında periferik nöropatiler sıklıkla gözlenebilmektedir. Bu nöropati olgularında motor fonksiyonu olan liflerle birlikte sensoriyel lifler de etkilenebilmektedir. İlerleyen nöropati olgularında ağrı, duyu hissinin azalması ve yanma distezisi sıklıkla görülmektedir (Pellacani, & Eleftheriou, 2020). Vinkristin uygulanan kemoterapi hastalarında “doz sınırlayıcı” sensorik ve motor nöropati sıklıkla oluşmaktadır. Fakat ileri yaşlı hastalarda, radyasyona maruz

kalmış olanlarda ve büyüme faktörü kullananlarda belirtilen toksisiteye bağlı semptomlar daha şiddetli seyredir. Profund tendonlarda gözlenen refleks azalması veya kaybı kümülatif toksisitenin bir bulgusu olarak gözlenir (Meregalli ve ark., 2020). Vinblastin ve vindesin gibi diğer vinka alkaloidleri daha az nörotoksosite göstermektedir (Zhou ve ark., 2018). Kemoterapi alan hastalarda ekstremitelerde kas ağrısı ve çenede kaslarında kramplar görülebilen semptomlardır (Dilek, 2010).

Göz Toksisitesi: Kemoterapi uygulanan hastalarda gözde oluşan yan etkiler diğer sistemlere göre daha az görülmele birlikte gözlenen olgularda ise kalıcı hasarlar bırakabilmektedir. Göz dokusunda en sık karşılaşılan yan etki steroid uygulamasına bağlı gözlenen katarakttır. Yüksek dozlarda uygulanan sitarabin konjonktivit, bulanık görme, fotofobi ve gözde ağrı oluşturabilir (Takamizawa ve ark., 2023). Belirtilen yan etkilerin gözlendiği hastalarda tedavi sürecinde suni gözyaşı ve kortikosteroidli göz damlaları kullanımının oldukça etkin olduğu gözlenmiştir. Siklofosamid kullanılan hastalarda standart dozlarda da blefarokonjoktivit ve bulanık görme bozukluğu olabildiği tespit edilmiştir. Lösemi gözlenen hastalarda vinkristin uygulamasıyla birlikte korneal hipoestezi, kraniyal nöritis ve optik nöropati gözlenebilir. (Graff ve ark., 2023).

Gonadal Toksisite: Testis germinal epitel hücreleri bilindiği üzere yüksek bölünme kapasitesine sahiplerdir. Bu özellikleri nedeniyle kemoterapötik ajanların etkinlikleri de göz önünde bulundurularak kemoterapi uygulamalarından yüksek oranda etkilendikleri söylenebilmektedir. Hematolojik malignitelerin tedavisi sırasında gonad fonksiyonları hastaya ve kullanılan ajana bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Zhu ve ark., 2022). Kemoterapötik olarak kullanılan ajanlar gonadal etkinlik üzerinde etkili hormon üretiminin azalmasına, germ hücrelerinde mutojenik değişimlere ve fetus üzerine teratojen etkiye neden olabilmektedirler (Dilek, 2010).

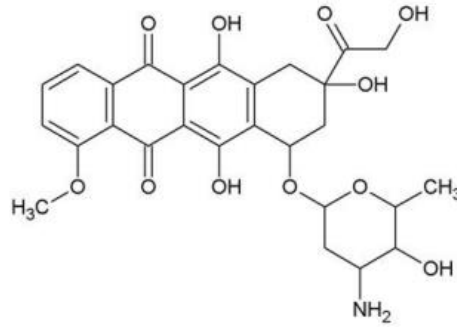
2.4. Doksorubisin Tanımı ve Yapısı

Kimyasal olarak bir aglycone ve bir amino şeker grubundan oluşmuş quinon formundaki doksorubisin Şekil 1’de gözlenen yapıdaki gibidir.

Antineoplastik ilaçların içerisinde, antitümör antibiyotik olan antrasiklinler etkinlikleri de göz önünde bulundurulduğunda oldukça önemli ajanlardır. Doksorubisin antibiyotik niteliğinde, antrasiklin grubu bir kemoterapötik ajandır (Kaldır ve ark., 2002). Doksorubisin, *Streptomyces peucetius* kültürlerinden elde edilmiştir. Doksorubisin, geniş spektrumlu bir ajandır (Liu, 2003).

Doksorubisin tek başına veya diğer antitümör ilaçlarla birlikte kullanıldığında akciğer ve ösefagus karsinomu, osteosarkom, kaposi sarkom ve yumuşak doku sarkomları ile Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomada etkili bir kemoterapötik ajandır (Ansell ve ark., 2022; Kaldır ve ark., 2002).

Doksorubisinin canlı organizmada gösterdiği biyokimyasal ve biyolojik etkileri farklılık gösterir. Bu etkiler; Demir iyonu öncelikli olmak üzere, +2 değerli kationların şelasyonu ile süperoksit ve oksijen radikalleri oluşumuna, DNA çift sarmalları arasında interkalasyon gözlenmesine, kinon-hidroksikinon fonksiyonel grubunun siklik oksidasyon-redüksiyonuna neden olmaktadır. Bu belirtilen etki mekanizması ilacın neden olduğu toksisitenin temel mekanizmasını da oluşturmaktadır (Kaldır ve ark., 2002; Silva, Bazoni, Ramos, & Rocha, 2017).



Şekil 1. Bir aglycone ve bir amino şeker grubundan oluşmuş quinon formundaki doksorubisin.

2.5. Dokсорubisinin Yan Etkileri

Dokсорubisin uygulamasından sonra hastalarda gözlenen yorgunluk, alopesi, mide bulantısı, emesis ve intraoral ülserler gibi yan etkiler sık gözlenmektedir. Kemik iliği baskılanması ve ikincil malignite teşhisi riskinde artış meydana gelebilir. İntravenöz uygulama sırasında dokсорubisinin damar dışına sızmasıyla birlikte ciddi doku reaksiyonları gözlenebilmektedir. Dokсорubisine ait yan etkiler Tablo 1’ de detaylandırılmıştır. Ayrıca dokсорubisinin uzun süreçte güvenle kullanımını sınırlayan önemli noktalardan biri kardiyak toksisite ile ilişkisidir. Dokсорubisinin neden olduğu kardiyak toksisitenin oluşma ve doku üzerinde gerçekleştirdiği etkilenim mekanizması, ilacın etkinliğini gösterdiği antitümöral mekanizmasından farklıdır. Artmış oksidatif stresi, kalbe özgü genlerin aşağı regülasyonunu ve dokсорubisin tarafından kardiyak miyosit apoptozunun indüklenmesini içerir (Carvalho ve ark., 2009; Mauro ve ark., 2023).

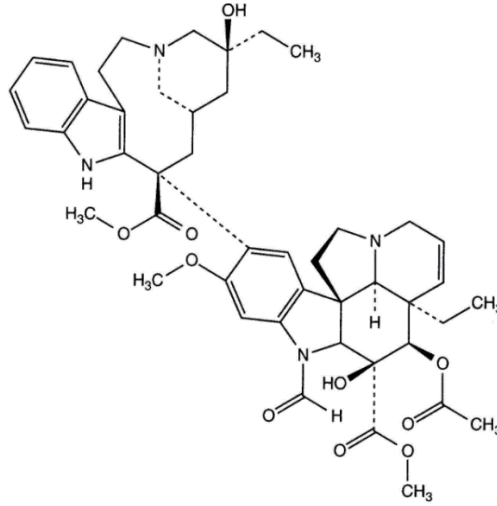
Akut kardiyotoksisite kendini geri dönüşümlü miyoperikarditis, sol ventrikül yetmezliği ve aritmilerle kendini gösterir. Dokсорubisin kaynaklı gözlenen aritmiler, dokсорubisin uygulanan hastaların yaklaşık %26’sında gözlenir. Hastalarda sinüs taşikardi, erken atriyal ve ventriküler kasılmalar ve supraventriküler taşikardiyi içerebilir (Renu ve ark., 2018). Nadiren, dokсорubisin uygulamasından sonra akut sol ventrikül disfonksiyonu meydana gelebilir; bu durum tersine çevrilebilir (Cappetta ve ark., 2017). Dokсорubisine bağlı geri dönüşümsüz kardiyomiyopati, hastalarda en sık tedavi sürecinin sonlanmasını takip eden birkaç ay içerisinde gözlenebildiği gibi bu sürecin yirmi yıla kadar uzayabildiği de bildirilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği de oluşabilir. Dokсорubisinin neden olduğu konjestif kalp yetmezliği için risk faktörleri arasında daha yüksek bir kümülatif ilaç dozu, aşırı yaş, diğer kardiyotoksik ilaçlarla kombinasyon kemoterapisi, önceden var olan sol ventrikül disfonksiyonu, hipertansiyon ve mediastinal bölgeye daha önce radyasyon verilmesi yer alır (Clements, Davis, & Wiseman, 2002). Dokсорubisin uygulamasından sonra konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde 1 yıl içinde görülen ölüm oranı yaklaşık %50’dir (Luu ve ark., 2018; Pipicz, Demján, Sárközy, & Csont, 2018; Schirone ve ark., 2022).

Tablo 1. Dokсорubisinin yan etkileri.

ORGAN SİSTEMİ	YAN ETKİ
Kardiyovasküler	Vazodilatasyon, hipotansiyon, taşikardi, aritmi, miyokardit, perikardit, kardiyomiyopati
Hematolojik	Anemi, lökopeni, trombositopeni
Gastrointestinal	Anoreksi, bulantı, kusma, diare, ülserasyon, mukozit, kolon nekrozu
Dermatolojik	Alopesi, ürtiker, hiperpigmentasyon, venöz skleroz, fasiyal eritem

2.6. Vinkristin Tanımı ve Yapısı

Vinkristin, vinka alkaloidleri olarak bilinen bir ilaç grubuna aittir. Vinka alkaloidleri, deniz salyangozu bitkisinden elde edilen karbon, hidrojen, nitrojen ve oksijenden oluşan organik bileşiklerdir (Zhong ve ark., 2014). Vinkristin Şekil 2’de gösterilen kimyasal yapıya sahiptir.



Şekil 2. Vinkristin yapısı.

Vinkristin, beyaz veya pembe renkte pervane çiçeği bitkisi olan *Cantharanthus roseus*'un ekstraktlarının hastalar üzerinde antidiyabetik etkinliğini tespit etmeye çalışan bir proje esnasında keşfedilmiştir (Johnson, Armstrong, Gorman, & Burnett, 1963; Noble, Beer, & Cutts, 1958). Vinkristin, hücre döngüsüne etki eden ve aktif

olarak kullanılan bir antineoplastik ilaçtır. Vindolin ve katherantin denilen iki çoklu halkadan oluşur (Mohammadgholi, Rabbani-Chadegani, & Fallah, 2013).

Vinkristin endikasyonları, akut lenfosittik lösemi, kronik miyeloid lösemının lenfoid patlama krizi ve Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomadır (Padmanaban, Jayaraman, Shanmugam, & Geminiganesan, 2022). Vinkristin ayrıca merkezi sinir sistemi tümörleri, Ewing sendromu, gestasyonel trofoblastik tümörler, multipl miyelom, yumurtalık kanseri, primer merkezi sinir sistemi lenfoması, küçük hücreli akciğer kanseri gibi birçok etiket dışı kullanıma sahiptir (Schiller ve ark., 2018).

Mikrotübüller hücre iskeletinin ana bileşenlerinden biridir. Yapısal destek, hücre içi taşıma ve DNA ayrımı dahil olmak üzere birçok işlemde görev alır. Vinkristin mikrotübül polimerizasyonuna müdahale ederek mitoz bölünmeyi durdurarak hücre büyümesini bloke eder. Hücre büyümesinin baskılanması durumu, özellikle M ve S fazları sırasında mitotik iplik oluşumu mekanizmasının sekteye uğraması yoluyla mitoz bölünmenin metafaz aşamasında sona ermesine neden olur. Vinkristin temel olarak belirtilen etki mekanizması dışında, glutamik asit kullanımını bloke eder ve bununla birlikte nükleik asit ve protein sentezini etkilediği de bilinmektedir (Martino ve ark., 2018).

Vinca alkaloid ailesinin bir üyesi olan vinkristin; tek başına veya diğer ajanlarla birlikte birçok malign tümör tipinin tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Vinkristinin mikro tübüllere bağlanarak ve onları parçalayarak kimyasal etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir (Aley, Reichling, & Levine, 1996). Hastalar tarafından tolere edilebilir vinkristin dozu, genellikle periferik nöropati ve ağrılı parestezinin klinik bulgu olarak görülmesiyle sınırlanır (Khodaei ve ark., 2022). Eğer nöropati önlenbilirse, malign tümörlerin tedavisinde vinkristin daha yüksek dozlarda kullanılabilir (Aley ve ark., 1996). Vinkristinin yarattığı nöropati gelişiminin altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılamamaktadır.

Vinkristin kan dolaşımından hızla uzaklaştırılır. Dokulara sıkıca bağlanır, ancak kan-beyin bariyerine zayıf bir şekilde nüfuz eder. Vinkristin karaciğerde

CYP3A4 yoluyla yoğun metabolizmaya uğrar. Serum bilirubin seviyeleri > 3 mg/dl olan hastalarda doz ayarlaması gerekecektir. Vinkristin esas olarak dışkıyla atılır (Voorhorst, Maarseveen, Lankveld, & Teske, 2014).

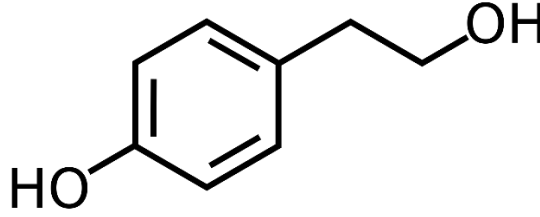
2.7. Vinkristinin Yan Etkileri

Vinkristinin kullanımını sınırlayan en önemli faktör nörotoksik etkileridir. Bu nörotoksik etkiler dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar; periferel nöropati, otonomik nöropati, kranial sinir felçleri ve ensefalopatidir. Nöropatinin şiddeti tedavinin süresi ve uygulanan toplam doz ile ilgilidir. Semptomların çoğu ilacın kesilmesi ile düzelebilmektedir. İlacın en belirgin doz kısıtlayıcı yan etkileri; duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma, ataksiler, kranial sinir paralizi, kramplar ve ajitasyon şeklinde meydana gelen nörotoksitedir (Keskin Yıldırım, Karabağ, & Büyükavcı, 2012; Zhang, & Xu, 2020). Vinkristin kan-beyin bariyerinden merkezi sinir sistemine düşük düzeyde nüfuz etmesine rağmen, pitoz, oftalmopleji, renk görme eksikliği, körlük ve bulanık görme, diplopi, şaşılık gibi merkezi sinir sistemi ve kranial sinir toksisiteleri, oküler kas parezisi, çene ve yüz kaslarının kısıtlı hareketliliği, işitme kaybı ve ototoksitate, dil hareketlerinde azalma, inatçı öksürük, antidiüretik hormonun uygunsuz sekresyonu sendromu, nöbetler, oryantasyon bozukluğu tanımlanmıştır (Mojarad-Jabali ve ark., 2022). Nazir ve ark., (2017) yaptıkları bir çalışmada 19 hastada vinkristinin oluşturduğu periferel nöropati yanında yaygın bir otonomik nöropati insidansı (bir bradikardi, bir taşikardi, beş abdominal ağrı ve konstipasyon) ve kranial sinir toksisiteleri(bir tek taraflı işitme kaybı, iki ciddi hayatı tehdit eden kranial sinir tutulumu) tanımlanmıştır. Belirti ve semptomlar tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde ortaya çıkabilir. Doz azaltımının ardından 12 aya kadar değişmeden kalabilir. Tedavi bitiminden sonra yıllarca kalabilir (Triarico ve ark., 2021).

2.8. Zeytin Yaprağı Ekstratı (Tyrosol)

Akdeniz ülkelerinde zeytin (*Olea europaea L.*) ağacı yaprakları, geleneksel tedaviler için yaygın olarak kullanılmaktadır. Zeytin yapraklarının antihipertansif, antiaterojenik, antiinflamatuvar, hipoglisemik ve hipokolesterolemik etkileri birçok deneysel çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu etkiler zeytin yapraklarının antioksidan bileşenleriyle ilişkilidir. Tüm diğer bitki ekstralarında olduğu gibi zeytin yaprağı ekstratı da onlarca kimyasal bileşenden oluşan bir üründür. Bu bileşenler polifenolik maddeler, trierpenler, tokoferoller ve pigmentlerdir (Menezes ve ark., 2022) .

Zeytin yaprağı ekstratının ana fenolik maddeleri şunlardır; oleuropein(zeytin yaprağına acılık veren madde), hidroksityrosol ve tyrosoldür. Tyrosolün kimyasal yapısı Şekil 3'teki gibidir.



Şekil 3. Tyrosol yapısı

Tyrosol (2-(4-Hydroxyphenyl)ethanol), bilinen düşük sistemik antioksidan etkinliğine rağmen hücre içinde kümülasyon oluşturduğu için hücresel düzeyde antioksidan etkinliği olduğu görülmüştür (Casadey, Challier, Altamirano, Spesia, & Criado, 2021). Tyrosol oldukça kararlı bir bileşik olduğunda diğer polifenol türevi maddelere göre, otooksidasyona daha az düzeylerde maruz kalır. Kritik koşullar altında da antioksidan aktivitesini korur. Tyrosol LPS ile indüklenen inflamatuvar yanıtı düzenleyen yukarı akış yollarının modülasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma, tyrosolün farklılaşma kümesi 14 (CD14) yukarı regülasyonunu modüle ederek ve inflamasyonu inhibe ederek hipertansiyon, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, kronik kalp yetmezliği, insülin direnci ve obeziteye karşı yararlı etkilerini gösterebileceğini doğrulamıştır (Chang ve ark., 2019). Tyrosol HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein)'deki oksidatif modifikasyonları azaltır

ve HDL'nin fizikokimyasal özelliklerini koruyarak, HDL'nin işlevselliğini, özellikle kolesterol akışını teşvik etme kapasitesini geliştirir (Berrougui, Ikhlef, & Khalil, 2015). Endotel fonksiyonunu etkileyen lökotrien B4 üretiminin inhibisyonu nedeniyle antiaterojenik aktiviteye sahiptir (Perona, Cabello-Moruno, & Ruiz-Gutierrez, 2006; Psaltopoulou, Kostis, Haidopoulos, Dimopoulos, & Panagiotakos, 2011). Ayrıca, tyrosol iskemiye bağlı strese karşı miyokardiyal korumayı indüklediği ve yaşlanmayı geciktirici tedavi olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir (Samuel, Thirunavukkarasu, Penumathsa, Paul, & Maulik, 2008).

Tyrosol, hemoreolojik (kan akışı) aktivitesi dikkate alınarak mikro sirkülasyonu etkileyen umut verici bir madde olarak değerlendirilmiştir. Örneğin, *in vitro* deneyler, tyrosolün kan viskozitesindeki artışı sınırladığını göstermiştir (Plotnikov ve ark., 2018). Akut serebral iskemi-reperfüzyonda tyrosol, beyin dokusundaki kan viskozitesini ve oksidatif stresin yoğunluğunu azaltır (Osipenko, Plotnikova, Chernysheva, & Smolyakova, 2017). Tyrosol, streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda karbonhidrat metabolizmasının anahtar enzimlerini düzenleyerek hiperglisemiye iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Tyrosol, streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanların karaciğeri ve pankreası üzerinde anti-inflamatuar etkiler uyguladığı gözlenmiştir (Chandramohan, & Pari, 2016). Pankreatik β -hücresinde endoplazmik retikulum stresi ile indüklenen apoptozu engellediği için diabetes mellitus tedavisinde de önemli bir rol oynayabilir. Pankreas β hücrelerinin işlev bozukluğu, tip 2 diabetes mellitus gelişimi için önemli bir belirteçdir (Lee ve ark., 2016). Tyrosolün primer kültürlenmiş sıçan hepatositlerinde lipid sentezini aşağı regüle ettiği kanıtlanmıştır (Priore, Siculella, & Gnoni, 2014).

Ayrıca, *in vitro* bağırsak ve solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu çeşitli bakteri türlerine karşı güçlü aktiviteye sahiptir. Tyrosol antibakteriyel özellikleri, bakteriyel ATP sentez bağlanması ve inhibisyonu ile bağlantılı olabilir. Tyrosolün antitripanozomal ve antileishmanial aktiviteleri de mevcuttur. Tyrosol, antioksidan özelliklerinden dolayı kemik oluşumunu artırarak osteopeniyi engellemiştir (Puel ve ark., 2008).

Tyrosol, insan vücudunda yoğun bir metabolizmaya maruz kalır ve metabolitlerine göre biyoyararlanımı zayıftır (Rodríguez-Morató ve ark., 2016).

Deneysel kanıtlar, tyrosol (2-(4-Hydroxyphenyl)ethanol)'ün çeşitli patojenlere karşı güçlü koruyucu aktiviteler sergilediğini göstermektedir. Tyrosol dozu ve süresi bağımlı olarak, nöron hücrelerinde MPP+ kaynaklı mitokondriyal işlev bozukluğu ve ATP tükenmesi önemli ölçüde zayıflatılmıştır. Tyrosol tedavisi nöron hücrelerinde anti-oksidatif enzimleri yukarı doğru düzenlemektedir. Tyrosol, Akt sinyal yoluyla aracılığıyla nöroprotektif bir aktivite sergiler (Dewapriya, Himaya, Li, & Kim, 2013).

Akdeniz tipi beslenmede sıklıkla kullanılan zeytin yağında bulunan tyrosolün insanları kardiyovasküler hastalık riskine karşı koruduğu, değişik tip kanserlerin önlenmesinde etkili olduğu, bireylerin sağlıklı olmasında birçok katkı sağladığı bildirilmiştir (Markovic, Toric, Barbaric, & Brala, 2019; Psaltopoulou ve ark., 2011).

2.9. Kalp Kasının Kasılma Mekanizması

Kalp kası, kas karakteri açısından çizgili kaslara benzemektedir; ancak otonom şekilde ve belirli bir ritme bağlı olarak çalışmaktadır. Diğer çizgili kaslara uyarı merkezi sinir sisteminden gelen iletilerle sağlanırken kalp kasının kendine ait bir iletim sistemi ve uyarım mekanizması vardır. Kalp kasılma sürecini başlatan ve bunun sürekliliğini sağlayan temel iyon kalsiyum olarak belirtilmektedir. Kas kasılması sırasında, Ca^{+2} , yüksek bir affinite ile troponin-C'ye bağlanır. Aktive olan troponin-C, troponinin diğer alt ünitelerinde ve tropomiyozinde yapısal değişikliklere yol açar. Tropomiyozin iplikçiği aktin iplikçiğinin etkin noktalarından ayrılır. ATP'nin hidrolizini hücre içinde artan Ca^{+2} 'un tetiklediği düşünülmektedir. ADP ve yüksek enerjili fosfat (ADP+Pi) taşıyan miyozin başları, aktin iplikçiklerinin aktif bölgelerine bağlanarak çapraz köprüler kurarlar ve miyozin başlarının eğilmesi kasın kasılmasına neden olur. Miyozin başının eğilmesini takiben, başa bağlı olarak bulunan ADP+Pi serbestleşir. Miyozin başının aktin iplikçiğinden ayrılması için ATP'ye ihtiyaç vardır.

ATP'nin miyozin başına bağlanmasıyla miyozin iplikçığının aktin iplikçığınden ayrılması gerçekleşir (Pınar, 2010).

2.10. Troponinler

Kardiyak troponinler cTn-T, cTn-I ve cTn-C olmak üzere üç alt formda bulunmaktadır. Aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alırlar. Bu proteinlerin dokudan dokuya farklılık gösteren birçok özel izoform formu bulunmaktadır. cTn-C'nin düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğü yoktur. Oysa cTn-T ve I farklı DNA sarmalında yer alan farklı genler aracılığıyla kodlandıkları için iskelet kaslarında yer alan troponinlerden farklılık gösterir. Renal disfonksiyona sahip hastalar dışında cTn-T ve I'in özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir ve miyokard hasarı tespitinde oldukça etkilidir. Kardiyak troponinler (cTn) miyokard üzerinde ki hasarın belirlenmesinde sıklıkla ve güvenle kullanılabilir. Akut koroner sendromda, serum cTn düzeylerinin belirlenmesi hem prognoz hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından oldukça önem taşımaktadır (Çelebi, Diker, & Aydoğdu, 2008).

Bugüne kadar cTnT'nin fetal ve hasta kalp kasında 4 farklı izoformu saptanmıştır. TnT, TnI ve C'yi tropomiyozin filamentinde fikse etmektedir. Kalp kasına spesifik olan cTnI ise N-terminal uçta yer alan 31 amino asit ile diğer kaslarda bulunan izoformlardan ayrılmakta ve troponin kompleksinde aktomiyozin ATPaz'ı inhibe eden, inhibitör alt ünite olarak işlev görmektedir. Bu inhibisyon kalsiyum ile doymuş hale gelmiş troponin C'nin yapıya eklenmesi ile ortadan kalkabilmektedir. TnC dört adet metal bağlayıcı bölge içeren, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. TnI ve TnC birbirleri ile sıkı bir etkileşim içinde olup, bu etkileşimin gücü, troponin C'de kalsiyum bağlayıcı bölgelerin doymuşluğuna bağlıdır (Habif, 2003).

2.11. Kreatin Kinaz-Miyokard Bandı (CK-MB)

Kreatinin kinaz, her biri 40 kD olan toplamda iki adet alt ünitelerden oluşan dimerik bir enzimdir. CK'nın üç farklı izoenzimi mevcuttur. Bunlar; CK-MM (kas

tipi), CK-BB (beyin tipi), CK-MB (miyokard tipi) 'dir. Farklı yapıdaki dördüncü formu ise 64 kD ağırlığındadır. Belirtilen dördüncü CK formu mitokondriyal yapıda yer alır ve dolaşım sistemine katıldığında 250 kD'luk makro CK II (MCK-II) olarak adlandırılan oligomerler oluşturur. CK-MM izomeri organizma hem kalp hem de iskelet kasının her ikisinde de baskın olarak yer alır. Total CK aktivitesinin, %10-20'sini miyokardiyuma daha spesifik olan CK-MB, %2-5'ini ise iskelet kasında CK-MB aktivitesi oluşturur (Etem, Etem, Yıldırım, Ulutaş, & Ünal, 2011).

Akut miyokard infarktüsünün tanısında hastalarda serum CK-MB'nin ölçülmesi tanıya giden süreçte daha belirgin ve değerli bilgiler sunar. CK-MB ölçümünde aktivite ve kütle ölçümü olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır (Küçükercan, Çakır, Tokdemir, Baloğlu, & Orçun, 2003).

2.12. Laktat Dehidrojenaz (LDH)

Laktat dehidrojenaz karaciğer, kalp, kas ve akciğer gibi organlarda yer alır ve bu organlara ait olası hasar durumlarının araştırılmasında sıklıkla kullanılır.

LDH organizma da gerçekleştirilen glikolitik yolun önemli enzimleri arasında yer alır ve vücudun bütün hücrelerinin sitoplazmasında bulunur. Serum LDH düzeyinin ölçülmesinin yanında AST, ALT, CK düzeylerinin de ölçülmesi bu enzim aktivitelerinin birbirine göre durumlarının dikkate alınması, olası doku hasarının kaynağının bulunmasına gidilen süreçte oldukça önemlidir. CK ve LDH aktivitesinin beraberce artması ve bunlara ek olarak ALT'nin yüksek olması kalp kasında zedelenme olduğu olasılığını destekler (Yöntem, Erdoğan, Akdoğan, & Kaleli, 2017).

Yüksek LDH düzeylerinin miyokardial hasar durumlarında artış gösterdiği bilinmektedir. Yükselen serum TG (trigliserid) düzeyinin hastalarda tek başına kalp krizi riskini arttırdığı bildirilmektedir. Hastada gözlenen lipid kümülasyonu hem lipid peroksidasyon mekanizmasında artışa hem de damarlarda aterosklerotik plak oluşumlarında belirgin bir artışa neden olur ve bunun sonucunda hastalarda miyokardiyal infarktüs gözlenebilir.

2.13. Alanin Aminotransferaz (ALT)

ALT'nin sitozolik enzimlerden olduğu bilinmektedir. Canlı türüne bağlı olmak üzere ise karaciğer spesifik bir enzim olarak klinik açıdan değerlendirilebilmektedir. ALT hepatositlerde sentezlenmektedir (Ersoy, 2012). ALT'nin dağılımı ve bağlı doku konsantrasyonu benzerdir. En yüksek aktivite karaciğerde bulunur, bunu böbrek, miyokard, iskelet kası, pankreas, dalak, akciğer ve eritrosit izler (Vroon, Israili, Walker, Hall, & Hurst, 1990).

İnsanlarda, sarkopeni ve kırılabilirlik, kalp yetmezliği hastalarında morbidite ve mortalite nedenleridir. Düşük alanin aminotransferaz (ALT) bu sendromlar için bir belirteçtir. Bu sebepten kalp yetmezliği hastalarının prognozu için bir biyobelirteç görevi görür (Segev ve ark., 2020).

2.14. Kardiyotoksisitenin Klinik Tipleri

Dokсорubisin kardiyotoksisitesi dört farklı klinik tipte gelişmektedir.

- 1. Akut Kardiyotoksisite:** İlaç verilirken ya da ilaç verilmesini takip eden kısa süreçte (1-3 saat) sonra meydana gelir. İnsidansı %0.4-41 arasında değişir. Genellikle semptom yoktur. Nadir de olsa miyokardiyal infarkt görülebilir. Bunun yanında doz bağımsız olarak EKG değişiklikleri de gözlenebilir. Hastada elektrolit dengesizliği varsa ölümcül komplikasyonlar görülmesi daha sıktır.
- 2. Subakut Kardiyotoksisite:** Çok nadir görülür. En sık dokсорubisin uygulamasını takip eden birkaç günden birkaç haftaya kadar değişebilen süreler sonucunda meydana gelmektedir.
- 3. Kronik Kardiyotoksisite:** Kardiyak hasarın tipleri arasında en sık gözlenen formdur. İnsidansı %0,4-23 arasındadır ve bu sıklık kümülatif doza bağlı değişir. Genellikle kemoterapi uygulamasını takip eden birkaç hafta içerisinde kalp yetmezliği, kardiyak şok ortaya çıkar. Kalp yetmezliği tedavi bitirildikten sonra 1-3 ay içerisinde pik noktaya ulaşır. Genellikle sol ventrikülü etkiler. Nadir de olsa her iki ventrikülü hasara uğratabilir.

4. **Geç Kardiyotoksisite:** Hastalara uygulanan tedavinin en az bir yıl sonrasında ortaya çıkar. Kalp yetmezliği ile kendini gösterir. Geç başlayan ventrikül fonksiyon bozukluğu ve aritmiler şekillenir. Nadir de olsa ölüm şekillenir (Allen, 1992; Goorin ve ark., 1990; Shan, Lincoff, & Young, 1997; Von Hoff, Rozenzweig, & Piccart, 1982).

2.15. Hayvanlarda Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği bir hastalık değildir. Kalp yetmezliği, kalbin diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını bozan çeşitli enfeksiyöz, toksik ve metabolik hastalıkların neden olduğu sistemik venöz durgunluk, yetersiz doku perfüzyonu ve ödeme karakterize bir semptomdur. Kalbin öncelikle görevi dolaşım sisteminin faal olmasını sağlamak, arteriyel-venöz kan basıncını düzenlemek ve hayati organlara oksijen taşınabilmesini sağlamaktır. Hayati organlarda gerçekleşen zayıf perfüzyon sonucunda geri dönüşümsüz doku hasarları ve ölüm gözlenebilmektedir. (Parmley, Tyberg, & Glantz, 1977). Yüksek venöz kan basıncı şekillenen hastalarda ölüm gözlenebilir. Hayvanlarda kalp yetmezliği en sık üç şekilde gözlenir bunlar; sol ventriküler yetmezlik, sağ ventrikül yetmezliği ve total kalp yetmezliği şeklindedir. Sol ventrikül yetmezliği akciğer toplardamarı basıncının yükselmesine sebep olur. Bunun sonucunda köpeklerde ve kedilerde çoğunlukla ilk görülen klinik semptom olarak öksürük söylenebilir (Ferasin, & Linney, 2019). Sol ventriküle gelen kan ventrikül kas dokusuna veya ventrikülde gözlenen anatomik bozukluklara bağlı olarak dolaşıma tam olarak aktarılamadığı durumlarda bu kan akciğer toplardamarlarında birikir. Buradaki damarlar genişler. Sağ ventrikül yetmezliği ise, toplardamarlarda kan basıncının yükselmesine sebep olur. Sağ ventrikül yetmezliğinde oldukça sık şekilde vena jugulariste dolgunluk gözlenir. Sağ karıncıktaki diyastolik basıncın yükselmesi sağ ventrikül hipertansiyonuna neden olur. Bu durum yavaş yavaş kalp yetmezliğine bağlı hepatomegaliye yol açar. Kalp yetmezliklerinde idrar çıkışının azalımı (oliguri) ve idrarda albümin (albüminüri) saptanabilir. Hastalarda gözlenen ödem en sık intraabdominal ve ekstremitler gibi bölgelerde gözlenir (Aytekin, 2009; Noyan, 1993).

2.16. Doksorubisine Bağlı Gelişen Kardiyotoksisite

Kardiyotoksisite terapötik olarak kullanılan ajanların kalbin işleyişi ve fonksiyonu üzerinde oluşturduğu istenmeyen etkilerini açıklamak için kullanılır (Keefe, 2001).

Antrasiklin grubu ilaçların kullanımının artmasıyla, doksorubisin kullanımına bağlı en önemli yan etkilerden biri olan kümülatif doz kaynaklı gerçekleşen kardiyotoksisite daha çok duyulmaya başlamıştır (Lipshultz ve ark., 1991). Kullanılan birçok kemoterapötik ajanın en önemli yan etkisi olan kardiyotoksisite, ilk kez doksorubisin uygulanan çocuk hastalarda gözlenen kalp yetmezliği ile birlikte fark edilmiştir (Hagag, Shehaby, Abasy, & Mabrouk, 2019).

Doksorubisine bağlı kardiyotoksisite olgularında, bulgular arasında kan basıncı, elektrokardiyografi değişiklikleri gibi nispeten daha iyi prognoza sahip bulgular olabileceği gibi bu bulgular daha sonraki aşamalarda kalp yetmezliği, disritmi, miyokardit, perikardit ve kardiyomiyopati benzeri daha ağır tablolara dönüşebilmektedir (Demir ve ark., 2004; Renu ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2019).

Doksorubisine bağlı kardiyotoksisitenin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmalardan elde edilen bulgularda, histopatolojik bulguların değişken olması birçok faktörün etkili olduğunu düşündürmüştür. Doksorubisine bağlı kardiyotoksisitenin patogenezinde; serbest radikal oluşumunun artması, antioksidan enzimlerde azalma ve lipid peroksidasyonunun artmasının patogeneze rol alabileceği görülmüştür (Minotti ve ark., 1996). Patogeneze sorumlu tutulan serbest radikaller süperoksit, hidroksil radikalleri ve nitrik oksittir (NO) (Tomczyk ve ark., 2022). Serbest radikallerin oluşumuna katkı gösterdiği malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon son ürünlerinin de hastada gözlenen kardiyotoksisitenin şiddetlenmesine neden olduğu kanıtlanmıştır. Doksorubisinin serbest radikal oluşumuna neden olması yanında; özellikle antioksidan etkinlikleri yönünden oldukça önemli roller barındıran süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi

enzimlerin de üretimini azaltarak kardiyotoksositeye neden olduğu ortaya konmuştur (Demir ve ark., 2004; Sun ve ark., 2022).

Doksozobisinin uzun süreli kullanımı durumunda gözlenen en şiddetli yan etki doksozobisine bağlı kardiyomiyopati ve sonrasında konjestif kalp yetersizliği gelişmesidir. Bir çalışmada ratlarda kısa ve uzun süreli doksozobisin etkileri araştırılmış, kısa süreli grupta 2 hafta içinde 6 doz (2,5 mg/kg) ve uzun süreli grupta ise 9 haftada 9 doz (2 mg/kg) ip olarak uygulanmıştır. Sonuçta uzun süre grubunda uygulanan total doz (18mg/kg), kısa süre grubundan (15 mg/kg) çok farklı olmasa bile, hem kalp dokusunda yapısal hem de fonksiyonel olarak uzun süre grubunda daha fazla kötüye gidiş ile birlikte dilate kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir (O'Connell ve ark., 2017). İnsanlarda bazı hastalarda doksozobisine bağlı kardiyomiyopati, tedavi sonrası 4-20 yıl içerisinde gelişmiştir. Yapılan çalışmalar doksozobisin kümülatif dozu 500-550 mg/m² olan hastalarda doksozobisine bağlı kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliğinin yaşamlarının bir bölümünde geliştiğini bildirmiştir (Steinherz, Steinherz, & Tan, 1995). Uygulama sonucunda artan oksidatif stres miyokard dokusunda subsellüler değişikliklere yol açar. Doksozobisine bağlı kardiyomiyopati için tipik olan bu değişiklikler miyofibril yapı kaybı ile miyokardiyal hücre vakuolizasyonudur.

Redüktazlar; doksozobisin moleküllerini redüksiyona uğratar ve bu redüksiyon sonucu ortaya çıkan süperoksitler bu dönüşün gerçekleştiği dokularda artarak hastada oksidatif stresin artmasına neden olur ve özellikle miyokardiyal hücrelerde hasarlar gözlenir (Kaldır ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2019).

Doksozobisine bağlı kardiyomiyopatinin gelişiminde farklı moleküler mekanizmalar vardır. Bunlar; oksidatif stres (mitokondriyal bağımlı reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit sentaz (NOS) bağımlı ROS, NAD(P)H bağımlı ROS, Fe-doksozobisin kompleksi oluşumu ve apoptozis mekanizmasıdır (Horenstein, Vander Heide, & L'Ecuyer, 2000; Pannu ve ark., 2012; Simunek ve ark., 2009).

Doksozobisinin miyokardiumda oluşturduğu olumsuz olarak gözlenen temel mekanizma dokuda serbest radikal oluşumunu indükleyip oksidatif stresin arttırılmasıdır (Simunek ve ark., 2009). Serbest radikaller; hücre zarında yer alan lipidlerin oksidasyonuna, mitokondriyal solunum metabolizmasında bozulmalara, DNA eliminasyonuna, sülfidril grubu içeren enzimlerde ve kollajen ile hiyaluronik asit fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (Cummings, Anderson, Willmott, & Smyth 1991; Zhang ve ark., 2019). Kalp diğer organlara kıyasla serbest radikalleri detoksifiye eden enzimleri daha az içerir. Bu nedenle kalp hasara daha çok duyarlıdır. Kardiyomiyopati genellikle kardiyak oksidatif stresle ilişkilidir. Doksozobisin uygulamasıyla gözlenen oksidatif stres, lipid metabolizmasından glukoz metabolizmasına kadar etki eden genlerin baskılanmasıyla birlikte sinyal mekanizmalarında bozulmalara sebep olur (Erdoğmuş zgen, 2021).

Kardiyomiyositler tarafından kullanılan ATP'nin %90'ı mitokondri tarafından üretilir (Goffart, Kleist-Retzow, & Wiesner, 2004; Mo, Jiang, Sun, & Gu, 2015). Doksozobisin metabolizması kaynaklı olarak mitokondri üzerine etkiyerek ROS üretimini arttırır ve bu durum ise artmış oksidatif strese neden olur. İlacı bağlı oluşan oksidatif stres, sitokrom C salımını uyarır. Bu gözlenen uyarımla birlikte kaspaz aktivasyonu gerçekleşir ve apoptotik yollar başlatılır. Apoptozis ile ROS rnlerinin artması patolojik olarak yağ, protein, nükleik asit ve sinyal moleküllerinde değişikliğe neden olur. Mitokondrinin doksozobisinden fazla etkilenmesinin nedeni ilacın spesifik olarak hedef grdğu 2β topoizomerez içermesidir (Erdoğmuş zgen, 2021).

Doksozobisin tedavisi sırasında, süperoksit anyonları nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek NADPH oksidazlar (NOX) aktiflenir. Aktif olan NOX'lar lipid peroksidasyonu oluşturarak peroksinitrit oluşumuna neden olur. Peroksinitrit oksitlerinin oluşumu mitokondriyal oksidatif stres, apoptoz ve nekroza yol açar (Pannu ve ark., 2012). Doksozobisine bağlı kardiyomiyopatide NADPH'ın önemi in vitro farmakolojik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca doksozobisinin miyokardiyal NADPH oksidaz aktivitesini arttırdığı in vivo çalışmalarda gösterilmiştir.

Fe⁺⁺⁺ iyonları hidrojen radikallerinin oluşumunu hızlandırır. Demir direkt olarak DNA'da ve hücre zarında yer alan lipidler üzerinde eliminasyon oluştururlar. Fe³⁺'un doksorubisinin keton ve hidroksi grubu ile enzimatik olmayan reaksiyonu sonucunda doksorubisin-Fe²⁺ serbest radikal kompleksleri ortaya çıkar. Demir kompleksi negatif yüklü membran ile etkileşerek lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Doksorubisine bağlı kardiyotoksiteyi önlemek amacıyla özellikle hastalarda gözlenen serbest demir iyonlarını bağlamak amacıyla deksrazoksan, deferoksamin, deferipron, deferasiroks gibi şelatörler tercih edilir. Şelatörlerin kullanımı demir iyonlarının mitokondri içerisinde tutulmasını sağlayıp dışarı salınımını engellemektir (Erdoğan Özgen, 2021).

Doksorubisin tarafından oluşturulan apoptotik sinyallerin aktivasyonu hem oksidatif stres görülmesine hemde kardiyomiyosit hücrelerinde kontrolsüz apoptozise neden olur. Doksorubisin mitokondriyal DNA hasarı, mitokondriyal membran bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve ATP tükenmesini indükleyerek nekroz oluşumuna neden olur (Erdoğan Özgen, 2021; Zhang ve ark., 2019).

2.17. Doksorubisinin Kardiyotoksik Etkilerinin Saptanmasında Troponinlerin ve CK-MB'nin Kullanımı

Sitozolik bölümde bulunan cTn düzeyi yine sitozolik bölümde bulunan kreatin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) miktarı ile aynıdır. Kalbin kontraktıl apparatusunda yer alan cTn miktarının yüksek olması kaynaklı olarak, miyokardın gramı başına cTn miktarı CK-MB miktarının 13-15 katıdır. Bu belirtilen duruma bağlı olarak özellikle kardiyak problemlerde cTn'nin duyarlılığının daha fazla olduğu ve periferik dolaşımında CK-MB düzeyleri daha normal sınırlardayken cTn düzeyinin artmış olduğu gözlenebilmektedir. Bu nedenler göz önünde bulundurularak, hem ACC (American Collage of Cardiology) hem de ESC (European Society of Cardiology) tarafından akut miyokard infarktüsünün tanısında cTn'nin tercih edilecek en önemli biyokimyasal belirteçlerden olduğu paylaşılmıştır (Çelebi ve ark., 2008).

Kalp hastalıklarına bağlı miyokardiyal hasar iskemiye, ventrikül disfonksiyonuna ve miyokardiyal infarkta sebep olur. Laktat dehidrojenaz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz, troponin gibi enzimler yıllardan beri miyokard hasarında kullanılan belirteçlerdendir. Kreatin kinaz (CK) izoenzimi olan CK-MB, miyokard hasarlarında kullanılan temel bir belirteçtir miyokardiyal hasar görülmesinden itibaren yaklaşık 4-9 saat sonra yükselmeye başlar pik noktasına 24 saatte ulaşır yaklaşık ise 48-72 saat içerisinde normal düzeylere döner (Yöntem ve ark., 2017).

2.18. Doksorubisin Kardiyotoksitesinde Karşılaşılan Histopatolojik Değişimler

Antrasiklin grubu ilaçların kardiyak miyositlerdeki etkileri, küçük hayvanlarda deneysel çalışmalarla ve in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur. Çeşitli kardiyak hasar formları, antrasiklin grubu ilaçlara maruz kaldıktan sonra serum troponinde yükselmelerle miyosit ölümlerini göstermektedir (Sawyer Peng, Chen, Pentassuglia, & Lim, 2010).

Antrasiklin kardiyotoksitesinde kalpte oluşan değişiklikler, kardiyak dilatasyon, kas hücrelerinde dejenerasyon ve atrofi, interstisyel ödem ve fibrozistir. Kalp kası hücrelerinin dejenerasyonu; miyofibrilleri, çekirdeği, mitokondrileri ve T-tübüllerin zar sistemlerini, sarkoplazmik retikulumu ve hücreler arası bağlantıları içeren karmaşık bir yapıdır (Bi ve ark., 2022; Ferrans, 1978).

Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite sonucunda, izole edilen sıçan kalplerinde belirgin interstisyel ödem, kan damarları çevresinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, perinükleer vakuolasyon, yüksek eozinofilik sitoplazma, interfibriler hemoraji, miyokard düzensizliği ve dejenerasyonu görüldü (El Shabrawy Abdo, Osman, Khorshid, El-Farouk, & Kamel, 2016). Histopatolojik değişikliklerin, uygulanan kümülatif dozla doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (Hortobagyi, 1997).

Doksorubisin ile oluşturulmuş bir deneysel çalışmada ise, kalbin genel yapısında bozukluklar olduğu tespit edilirken, histopatolojik olarak iltihap hücre infiltrasyonu ve miyokardiyal hasarla miyokardiyal liflerin dejenerasyonu olduğu belirlendi (Ayla ve ark., 2008).

Yapılan deneysel bir çalışmada doksorubisin ile tedavi edilen farelerin önemli ölçüde daha küçük karaciğere sahip olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer yapıları, küçük boyutlarından dolayı anormal görünüyordu. Histolojik olarak azalmış sitoplazmik hacim, belirgin hepatik plaka atrofisi ve hem intracellüler hem de kanaliküler kolestaz tespit edildiği bildirilmiştir (Favreau-Lessard, Blaszyk, Jones, Sawyer, & Pinz, 2019).

Doksorubisine maruz kalmış sıçanlarda, akciğer dokularının histopatolojik değerlendirilmesinde, bronşiyal epitelde dejenerasyon, perivasküler ve peribronşiyal bölgelerde artmış kollajen lifleri ve alveolar kollaps olduğu görülmüştür (Yalçın ve ark., 2020).

Bu çalışmada; sıçanlarda doksorubisinin kardiyotoksik etkisini azaltmak ya da ortadan kaldırmak amacıyla vinkristin ve antioksidan özelliğe sahip olan zeytin yaprağı ekstratının (2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol, Tyrosol) serum biyokimyasal, histopatolojik ve qPCR yöntemi ile TNNT2 geni ifade düzeyi yönünden değerlendirmek, birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek veriler ile vinkristin, zeytin yaprağı ekstratı veya her ikisinin birlikte kullanımının, doksorubisine bağlı meydana gelen kardiyotoksik etkiyi azaltıp azaltmayacağı araştırılacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılacak sıçanlar, B.U.Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deneklere yapılan tüm operatif girişimler ile takip sürecindeki bütün işlemler B.U.Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.2. Materyal Seçim

Çalışmada kullanılacak sıçanlar, ortam şartlarına olan adaptasyon için enjeksiyonlara başlamadan 5 gün önce araştırma amacıyla özel olarak ayrılmış barındırma odalarına getirilerek, standart ebatlardaki kafeslere, her kafese üç veya dört sıçan olacak şekilde kafeslere alındı.

Sıçanların bulunduğu odanın ışıklandırması 12 saati aydınlık, 12 saati karanlık olacak şekilde ayarlandı. Ortam sıcaklığı 18-22 °C, nemi ise %50 olarak çalışma öncesi ve sonrası süreçte standart şekilde korundu. Deneklerin gıda ve su ihtiyacı, standart sıçan yemi ve suyun *ad libitum* verilmesiyle karşılandı (Şekil 4).

Sprague Dawley ırkı toplam 49 adet sıçan, 3 aylık ve dişi olup, ağırlıkları 213,2 ± 21,6 olarak belirlendi. Çalışmamızda kullanılması planlanan 49 adet sıçan, 7 gruba ayrılarak, her grupta 7 denek yer aldı. Çalışma süresince sıçanların hospitalize edildiği ünite Şekil 5'te gösterildi. Çalışma grupları ve uygulanan ilaçların detaylı bilgisi Tablo 2' de belirtildi.



Şekil 4. Çalışmada kullanılan sıçanlara ad libitum su ve yem verilmesi.



Şekil 5. Deneysel çalışmada kullanılan sıçanların hospitalize edildiği ünite.

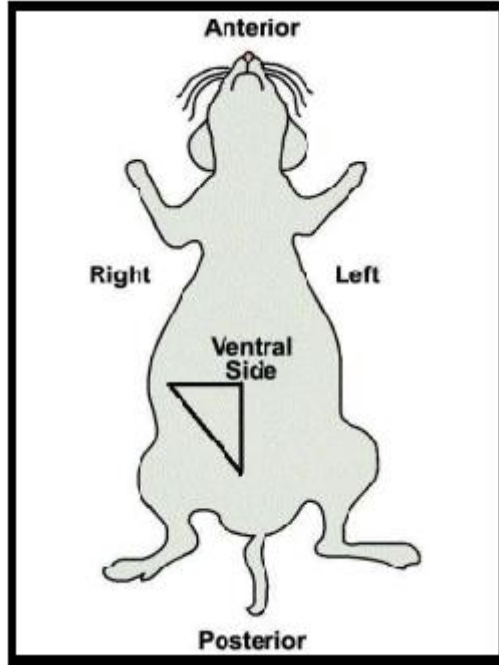
Tablo 2. Çalışma gruplarının dağılımı.

Grup adı (n=6)	Uygulanan İlaç	İlacın Dozu
Grup K: Kontrol	%0,9 NaCl (serum fizyolojik)	0,4 ml
Grup D : Doksorubisin	Adrimisin®	2,5 mg/kg
Grup V : Vinkristin	Vinkristine®	50 µg/kg
Grup T: Tyrosol (Zeytin yaprağı ekstratı)	2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol,Tyrosol	100 mg/kg
Grup D+V : Doksorubisin + Vinkristin	Adrimisin® + Vinkristine®	2,5 mg/kg + 50 µg/kg
Grup D+T : Doksorubisin + Tyrosol (Zeytin yaprağı ekstratı)	Adrimisin®+2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol, Tyrosol	2,5 mg/kg + 100 mg/kg
Grup D+V+T : Doksorubisin + Vinkristin + Tyrosol (Zeytin yaprağı ekstratı)	Adrimisin® + Vinkristine® + 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol, Tyrosol	2,5 mg/kg + 50 µg/kg + 100 mg/kg

3.3. Yöntem

Doksorubisin ile kardiyotoksisite modeli oluşturmak için literatürde farklı çalışmalarda olumlu sonuçların alındığı belirtilen doz ve uygulama yöntemi belirlendi. Ağırlıkları $213,2 \pm 21,6$ gram arasında değişen 49 adet genç erişkin dişi Sprague Dawley türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar; kontrol grubu (K), doksorubisin grubu (D) (Adrimisin®, Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş./İstanbul), vinkristin grubu (V) (Vinkristine®, Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş., Çerkezköy / Tekirdağ), tyrosol (zeytin yaprağı ekstratı, 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) grubu (T) (Sigma-Aldrich Chemical Co / ABD), doksorubisin+vinkristin grubu (D+V), doksorubisin+tyrosol (zeytin yaprağı ekstratı, 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) grubu (D+T), doksorubisin+vinkristin+ tyrosol (zeytin yaprağı ekstratı, 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) grubu (D+V+T) olmak üzere 7 gruba rastgele ayrıldı (n=7). Deney süresi her bir hayvan için 14 gün olarak belirlendi. Çalışma gruplarında bulunan sıçanlara Şubat 2022 ayı içinde deneysel işlemler uygulandı. Deneklere yapılan tüm operatif girişimler ile takip sürecindeki bütün işlemler B. U. Ü. Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Sıçanlarda yapılacak deneysel çalışma öncesinde tüm hayvanlar tartıldı. Uygulanacak ilaç dozlarının belirlenebilmesi için

deney hayvanlarının vücut ağırlıkları haftalık takip edildi. Biri kontrol olmak üzere toplam 7 grupta intraperitoneal ilaç uygulaması yapıldı. İlaç uygulamaları gün aşırı 6 doz olmak üzere yapılarak, tüm çalışma 14 günde tamamlandı. Tüm gruplardaki sıçanlara uygulanan enjeksiyonlar şekil 6’da gösterilen yerden intraperitoneal olarak, aynı araştırmacı (Özge Ateş) tarafından yapıldı.



Şekil 6. Sıçanlarda intraperitoneal enjeksiyon yeri.

3.4. Çalışma Grupları ve İşlemler

Her grupta 7 sıçan bulunacak şekilde düzenlenen çalışma grupları ve uygulanan işlemler aşağıda belirtildi:

- **Grup K (Kontrol):** Sıçanlara 0,4 ml %0,9 NaCl (sodyum klorür) intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı.
- **Grup D (Doksorubisin):** Sıçanlara 2,5 mg/kg dozda Şekil 7’de gösterilen doksorubisin intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı.



Şekil 7. Doksorubisin Hidroklorür.

- **Grup V (Vinkristin):** Sıçanlara 50 µg/kg dozda Şekil 8'deki vinkristin intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı.



Şekil 8. Vinkristin Sülfat.

- **Grup T (Tyrosol, Zeytin yaprağı ekstratı 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol):** Sıçanlara 100 mg/kg dozda Şekil 9'da gösterilen zeytin yaprağı ekstratı, Tyrosol intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı. Tyrosol %5'lik konsantrasyonda günlük olarak hazırlandı.



Şekil 9. Tyrosol (Zeytin yaprağı ekstratı, 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol).

- **Grup D+V (Doksorubisin+Vinkristin):** Sıçanlara 2,5 mg/kg dozda doksorubisin ve 50 µg/kg dozda vinkristin intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı.
- **Grup D+T (Doksorubisin+Tyrosol (Zeytin yaprağı ekstratı, 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol):** Sıçanlara 2,5 mg/kg dozda doksorubisin ve 100 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstratı, Tyrosol intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı.
- **Grup D+V+T (Doksorubisin+Vinkristin+Tyrosol (Zeytin yaprağı ekstratı, 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) :** Sıçanlara 2,5 mg/kg dozda doksorubisin, 50 µg/kg dozda vinkristin ve 100 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstratı, Tyrosol intraperitoneal yolla, gün aşırı olarak 6 doz uygulandı.

3.5. Anestezi ve Numunelerin Toplanması

Çalışmanın 14. gününde, sıçanlara sedasyon amacıyla volatil likit anestezi olan sevoflurane (Sevoran®, AbbVie Tıbbi İlaç San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye), başlangıçta Şekil 10'da gösterilen indüksiyon kutusunda (%4-5 v/v), sonrasında anesteziyi sağlması için Şekil 11'de gösterilen anestezi cihazından maske yoluyla (%2,5- 3,5 v/v) uygulandı. Sıçanlar derin anestezi altındayken ayak parmakları

kuvvetli bir şekilde sıkıştırılarak ağrı duyusunun (pedal ağrı refleksi) tam kaybolup kaybolmadığı kontrol edildi.



Şekil 10. Sıçanların induksiyon kutusunda anesteziye alınması.

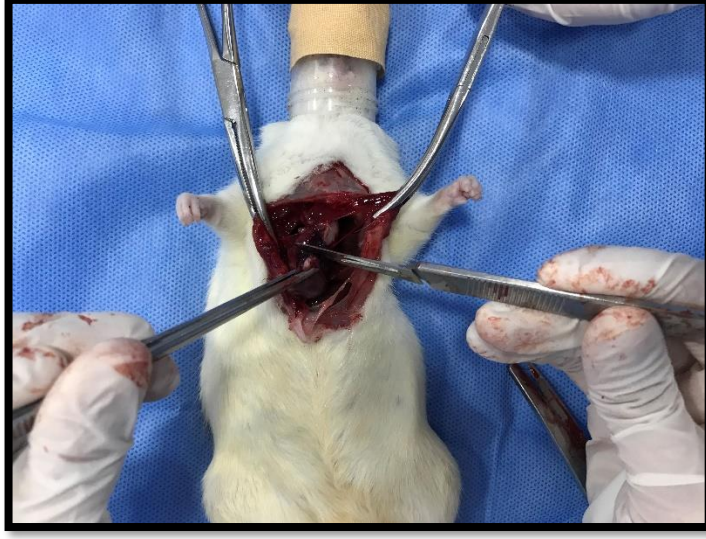
Ağrı duyusu ortadan kalkan sıçanlar operasyon masasına alındı. Vertikal abdominal ensizyon uygulanarak laparotomi gerçekleştirildi. Sağ sternotomi ile toraks açılıp kalp ortaya çıkarıldı. İntrakardiyak yol ile kalpten Şekil 12'deki gibi 4 ml kan alındı ve antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine konuldu. Kan alımı sonrası, Şekil 13 ve 14'te görüldüğü gibi kalp, karaciğer ve akciğer hızlı bir şekilde dışarı çıkarıldı. Kalp dokusu ikiye ayrılarak bir kısmı histopatolojik inceleme için doku kasetlerine koyuldu ve % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fikse edildi. Kalbin kalan kısmı ise alüminyum folyoya sarılarak qPCR çalışmaları için analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Dışarı alınan organlardan histopatolojik inceleme için karaciğer ve akciğerden de doku örnekleri alınarak, doku takip kasetlerine koyuldu ve % 10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fikse edildi.



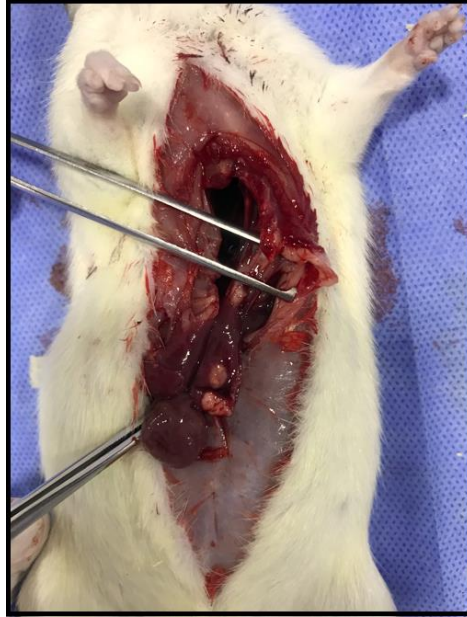
Şekil 11. Sıçanların maske yoluyla indüksiyona alınması.



Şekil 12. Sıçanların göğüs kafesi açılarak intrakardiyak kan alınması.



Şekil 13. Sıçanların göğüs kafesi açılarak kalbin dışarı alınması.



Şekil 14. Sıçanların göğüs kafesi açılarak kalp ve akciğerin dışarı alınması.

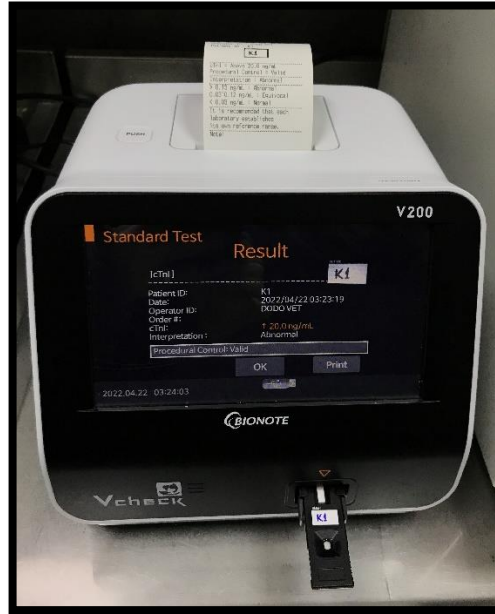
3.6. Serum Biyokimyasal Değerlendirme

Alınan kanlar otomatik santrifüj kullanılarak 3000 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüj edildi ve serumu ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri gerekli laboratuvar analizleri yapılana dek +4°C’de muhafaza edildi. Elde edilen serumlardan ALT(Alanin Aminotransferaz), LDH (Laktat Dehidrogenaz), CK-MB(Creatin Kinaz-

Miyokard Bandı) değerleri Şekil 15'teki FUJI DRI-CHEM NX500i (FUJIFILM Corporation, Japan) biyokimya analiz cihazı ile analiz edilirken, cTnI (Cardiac Troponin I) değeri Şekil 16'daki Vcheck V200 (Bionote, USA) cihazı ile tayin edildi.



Şekil 15. FUJI DRI-CHEM NX500i (FUJIFILM Corporation, Japan) biyokimya analiz cihazı.



Şekil 16. Bionote Vcheck V200 (Bionote, USA) hormon analiz ve bağışıklık testleri cihazı.

3.7. Histopatolojik İncelemeler

Mikroskopik değerlendirme için alınan kalp örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonu içerisinde 48 saat tespit edildikten sonra rutin (70°, 80°, 90°, Absolute (100°) 1, Absolute (100°) 2, Ksilen 1, Ksilen 2, Parafin 1, Parafin 2 her birinde 1'er saat kalmıştır) doku takibi prosedüründen geçirilerek parafine gömülmüş ve parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Histopatolojik muayene için, kesitler Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyanmış ve ışık mikroskobu altında incelenmiştir ve sonrasında alınan örnekler gruplar halinde fotoğraflanmıştır.

Hazırlanan tüm preparatların, ışık mikroskobu Olympus CX41 mikroskop (Olympus Corporation, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan) ile değerlendirmeleri yapıldı.

Kalp, karaciğer ve akciğer örneklerini içeren tüm preparatların ToupTek XCAM (Hangzhou ToupTek Photonics Co., Zhejiang, PRC) mikroskop kamerası ile fotoğrafları çekildi. Bu değerlendirmeler; tüm gruplarda deneklerin özellikleri ve gruplarla ilgili bilgileri olmaksızın kör olarak aynı patolog (Prof. Dr. Ahmet AKKOÇ) tarafından gerçekleştirildi.

3.8. RNA Ekstraksiyonu

qPCR deneylerinde Thermo GeneJet RNA İzolasyon Kiti (K0732, Thermo Fisher Scientific) kullanılmıştır. Deney ve kontrol grublarına ait kalp örnekleri (10 mg) likit nitrojen kullanılarak havanda ezilmiş ve her bir örnek için önceden bir ml için 20 µL merkaptotanol eklenerek hazırlanan lizis solüsyonundan 600 µL eklenmiştir. Lizat üzerine 360 µL etanol (%100) eklenmiştir ve tekrar pipetlenerek kit içerisinde çıkan izolasyon kolonlarına 2 seferde 500 µL ve 460 µL olacak şekilde yüklenmiştir ve 12.000 x g'de 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Toplama haznesindeki filtrat atılmıştır ve kolon toplama haznesine yerleştirilmiştir. Ardından, kolona 700 µL yıkama solüsyonu-1 eklenmiştir ve 12.000 x g'de tekrar santrifüjlenmiştir. Filtrat uzaklaştırıldıktan sonra kolon içerisine 600 µL yıkama solüsyonu-2 eklenmiş ve 12.000 x g'de 1 dakika boyunca tekrar santrifüjlenmiştir. Filtrat uzaklaştırıldıktan

sonra kolon içerisine ikinci kez yıkama solüsyonu-2'den 250 µL eklenmiştir ve 12.000 x g'de 1 dakika santrifüjlenmiştir. Filtrat ve toplayıcı tüp atılıp kolon yeni bir santrifüj tüpü içerisine yerleştirildikten sonra kolona 40 µL nükleaz içermeyen su eklenmiştir ve 12.000 x g'de 1 dakika santrifüjlenmiştir. Tüp içerisine alınan RNA örnekleri -80 °C'de analiz gününe kadar saklanmıştır. RNA konsantrasyon ve saflığı 260 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometre cihazı ile ölçülerek belirlenmiştir.

3.9. cDNA Sentezi

Kalp örneklerinden izole edilen RNA örneklerinden ters transkripsiyon (Reverse Transcription; RT) yöntemiyle cDNA sentezi için "High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit" (4368814, Thermo Fisher Scientific) kullanılmıştır. Her bir kuyucuğa 10 µL cDNA ve 3,2 µL nükleaz içermeyen su, 0,8 µL dNTP, 2 µL RT buffer, 2 µL RT random primer, 1 µL RNAz inhibitörü ve 1 µL reverse transkriptaz enzimi içeren reaksiyon miksi solüsyonundan eklenmiştir. Örnekler PCR cihazında (Mygenie 96 Thermal Block, Bioneer) sırası ile 25 °C'de 10 dakika, 37 °C'de 120 dakika, 85 °C'de 5 dakika boyunca inkübe edilmiştir.

3.10. Real-Time Kantitatif PCR (qPCR)

Amplifikasyon için "TaqMan™ Fast Advanced Master Mix (4444557, Thermo Fisher Scientific)" expressyon kiti kullanılmıştır. qPCR reaksiyonu için 96 kuyucuklu plakalar kullanılmıştır (MicroAmp™ Fast Optical 96-Well Reaction Plate, 0.1 mL, Thermo Fisher Scientific) ve dublike olarak analizi yapılan her bir örnek için, kuyucuklara nükleaz içermeyen su ile 1:10 oranında dilüe edilen cDNA'den 1 µL ve 9 µL reaksiyon miksi solüsyonu (her bir kuyucuk için 5 µL master mix + 0,5 µL TaqMan probu + 3,5 µL nükleaz içermeyen su) eklenmiştir. Real-time qPCR analizi için StepOnePlus (Applied Biosystems) cihazı kullanılmıştır. Süre ve ısı ayarları, üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda 50 °C/2 dk, 95 °C/20 sn, 95 °C/1 sn ve 60 °C/20 sn olarak 40 kez tekrar edecek şekilde ayarlamıştır. İlgili genler arası mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimler, döngü eşiği (Ct) değerleri kullanılarak 2-

$\Delta\Delta C_t$ metoduna göre hesaplanmıştır. İnternal kontrol olarak geni olarak GAPDH kullanılmıştır.

3.11. İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmamızın tüm istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 20 Statistical Software (IBM Corp, CA, USA) programından yararlanıldı. Bu analiz işlemi süresince elde edilen tüm veriler One-Way Anova Post-Hoc testleri kullanılarak analiz edildi. Grupların değerleri, ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu deneysel çalışma 7 tanesi kontrol grubunda, 42 tanesi ise ilaç gruplarında olmak üzere toplamda 49 sıçan ile gerçekleştirildi. İlaç uygulamaları süresince sadece grup D+V+T grubunda 2 adet sıçanda ölüm gözlenmiştir. Deneysel süreçte sıçanların haftalık ağırlık ölçümleri yapılmıştır. Ağırlık ölçümlerinde doksorubisin uygulanan sıçan gruplarında vücut ağırlıklarında azalma olduğu gözlenmiştir.

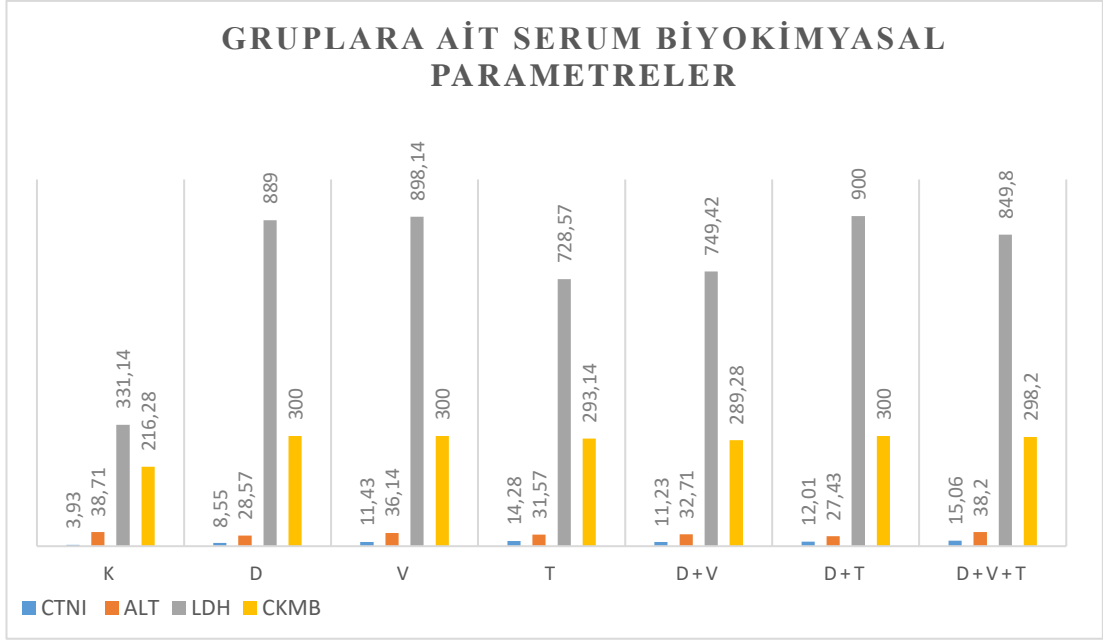
4.1. Biyokimyasal Parametreler

Tablo 3 ve Grafik 1’de sıçanlara ait serum biyokimyasal değerlere yer verildi. Tabloda sıçanlara ait cTnI, ALT, LDH, CKMB verileri incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P<0,05$).

Tablo 3. Tüm gruplara ait biyokimyasal parametreler.

GRUP	cTnI (ng/mL) Ort. ± S.H	ALT (U/L) Ort. ± S.H	LDH (U/L) Ort. ± S.H	CKMB (U/L) Ort. ± S.H
K	3,93 ± 1,44 ^a	38,71 ± 2,33 ^a	331,14 ± 36,81 ^a	216,28 ± 17,37 ^a
D	8,55 ± 2,97 ^{ab}	28,57 ± 1,7 ^c	889,00 ± 7,97 ^c	300 ± 0 ^b
V	11,43 ± 2,46 ^{ab}	36,14 ± 0,55 ^{ab}	898,14 ± 1,86 ^c	300 ± 0 ^b
T	14,28 ± 1,85 ^{ab}	31,57 ± 0,84 ^{bc}	728,57 ± 90,12 ^b	293,14 ± 6,86 ^b
D+V	11,23 ± 1,87 ^{ab}	32,71 ± 2,27 ^{abc}	749,42 ± 78,00 ^{bc}	289,28 ± 8,82 ^b
D+T	12,01 ± 2,71 ^{ab}	27,43 ± 1,27 ^c	900 ± 0 ^c	300 ± 0 ^b
D+V+T	15,06 ± 3,02 ^b	38,2 ± 4,84 ^a	849,8 ± 50,2 ^{bc}	298,20 ± 1,8 ^b
P değeri	0,039	0,001	0,000	0,000
f	2,479	4,664	16,256	14,537
TEST	Tukey	Duncan	Duncan	Tukey

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için $p<0,05$ alınmıştır.



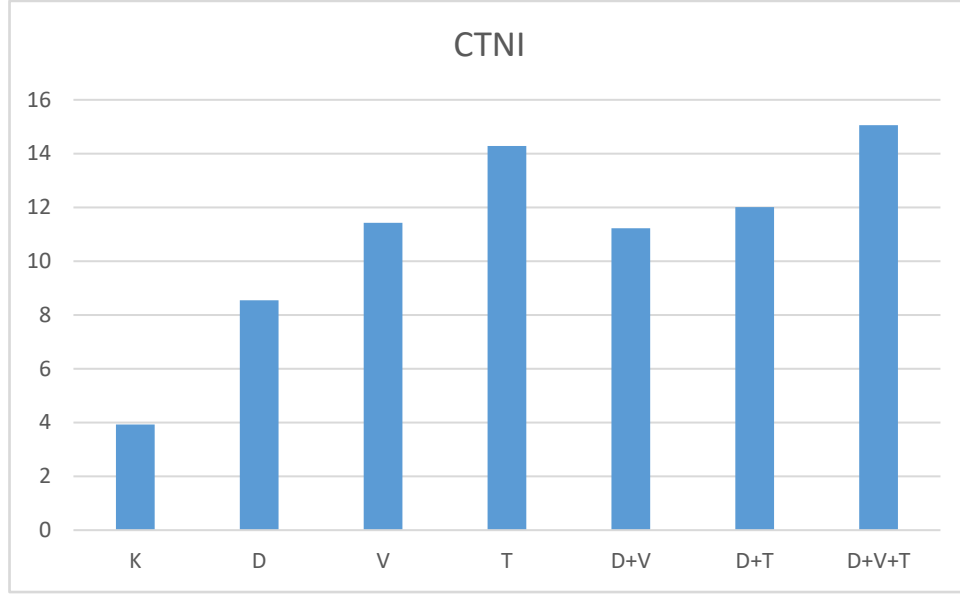
Grafik 1. Tüm gruplara ait biyokimyasal parametreler.

4.1.1. cTnI (Cardiac Troponin I)

Çalışmada kullanılan sıçanlara ait cTnI verileri incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$). Tablo 4 ve Grafik 2 incelendiğinde sıçanlara ait cTnI değerlerinde, kontrol grubuna göre ilaç gruplarında artış olduğu gözlemlendi.

Tablo 4. Tüm gruplara ait cTnI değerleri.

GRUP	cTnI (ng/mL) Ort. ± S.H
K	3,93 ± 1,44 ^a
D	8,55 ± 2,97 ^{ab}
V	11,43 ± 2,46 ^{ab}
T	14,28 ± 1,85 ^{ab}
D+V	11,23 ± 1,87 ^{ab}
D+T	12,01 ± 2,71 ^{ab}
D+V+T	15,06 ± 3,02 ^b



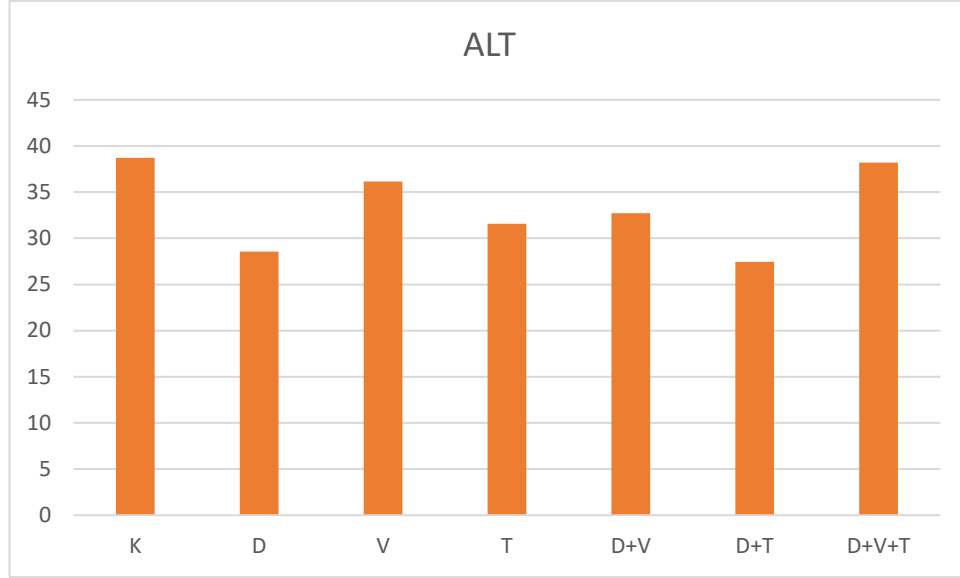
Grafik 2. Tüm gruplara ait cTnI değerleri.

4.1.2. ALT (Alanin Aminotransferaz)

Çalışmada kullanılan sıçanlara ait ALT verileri, Tablo 5 ve Grafik 3'te incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$). ALT değerinin gruplar arasında benzerlik gösterdiği gözlemlendi.

Tablo 5. Tüm gruplara ait ALT değerleri.

GRUP	ALT (U/L) Ort. \pm S.H
K	38,71 \pm 2,33 ^a
D	28,57 \pm 1,7 ^c
V	36,14 \pm 0,55 ^{ab}
T	31,57 \pm 0,84 ^{bc}
D+V	32,71 \pm 2,27 ^{abc}
D+T	27,43 \pm 1,27 ^c
D+V+T	38,2 \pm 4,84 ^a



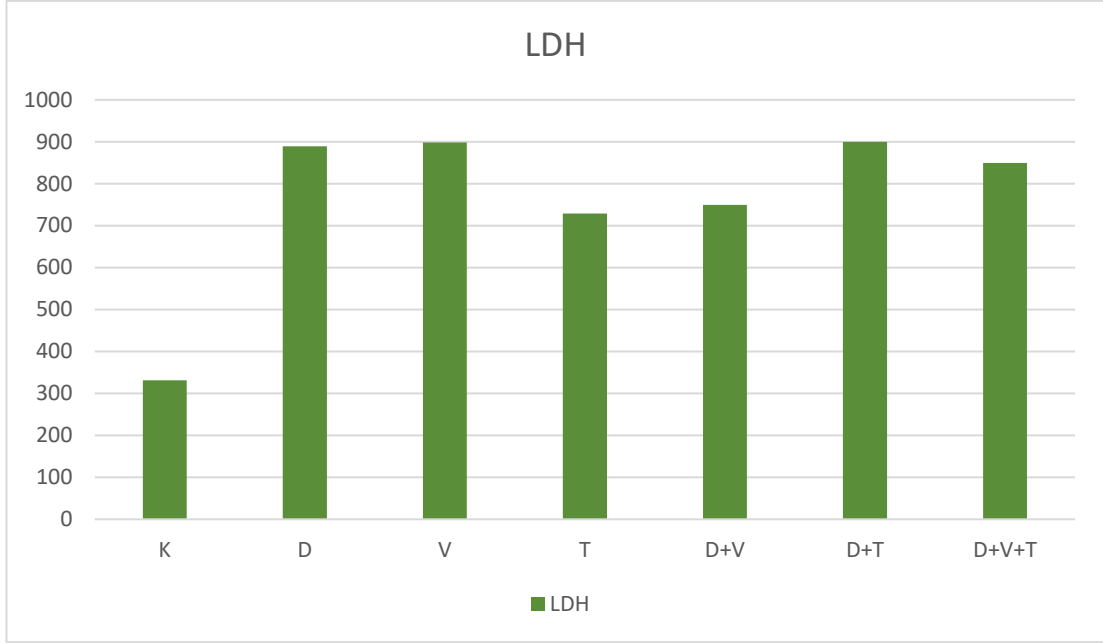
Grafik 3. Tüm gruplara ait ALT değerleri

4.1.3. LDH (Laktat Dehidrogenaz)

Çalışmada kullanılan sıçanlara ait LDH verileri incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$). Tablo 6 ve Grafik 4 incelendiğinde LDH değeri gruplar arasında benzerlik gösterirken, kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı artış görülmüştür ($P < 0,05$).

Tablo 6. Tüm gruplara ait LDH değerleri.

GRUP	LDH (U/L) Ort. \pm S.H
K	331,14 \pm 36,81 ^a
D	889,00 \pm 7,97 ^c
V	898,14 \pm 1,86 ^c
T	728,57 \pm 90,12 ^b
D+V	749,42 \pm 78,00 ^{bc}
D+T	900 \pm 0 ^c
D+V+T	849,8 \pm 50,2 ^{bc}



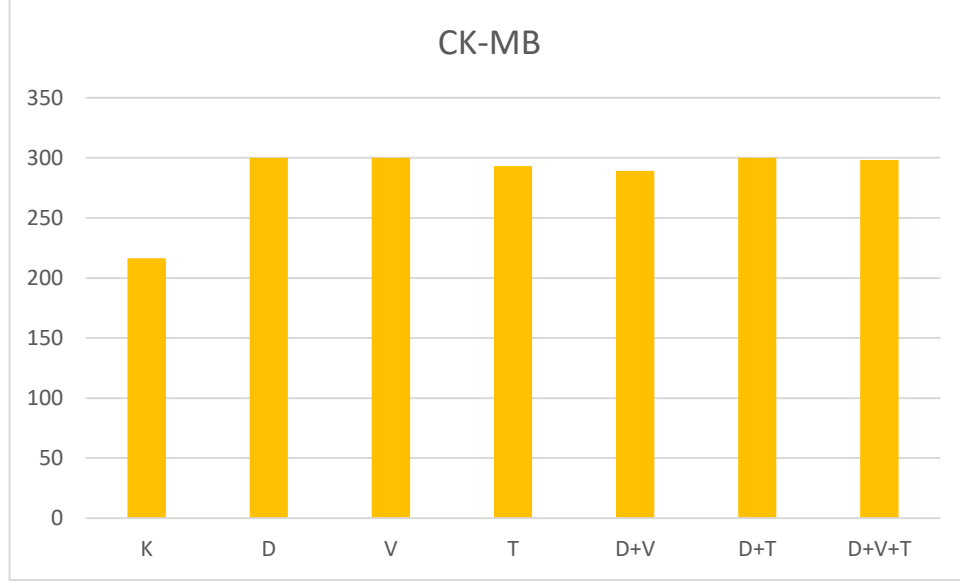
Grafik 4. Tüm gruplara ait LDH değerleri.

4.1.4. CK-MB (Creatin Kinaz- Miyokard Bandı)

Çalışmada kullanılan sıçanlara ait CK-MB verileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$). Tablo 7 ve Grafik 5 incelendiğinde CK-MB değeri gruplar arasında benzerlik gösterirken, kontrol grubuna göre diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür.

Tablo 7. Tüm gruplara ait CK-MB değerleri.

GRUP	CK-MB (U/L) Ort. \pm S.H
K	216,28 \pm 17,37 ^a
D	300 \pm 0 ^b
V	300 \pm 0 ^b
T	293,14 \pm 6,86 ^b
D+V	289,28 \pm 8,82 ^b
D+T	300 \pm 0 ^b
D+V+T	298,20 \pm 1,8 ^b



Grafik 5. Tüm gruplara ait CK-MB değerleri.

4.2. Histopatolojik Bulgular

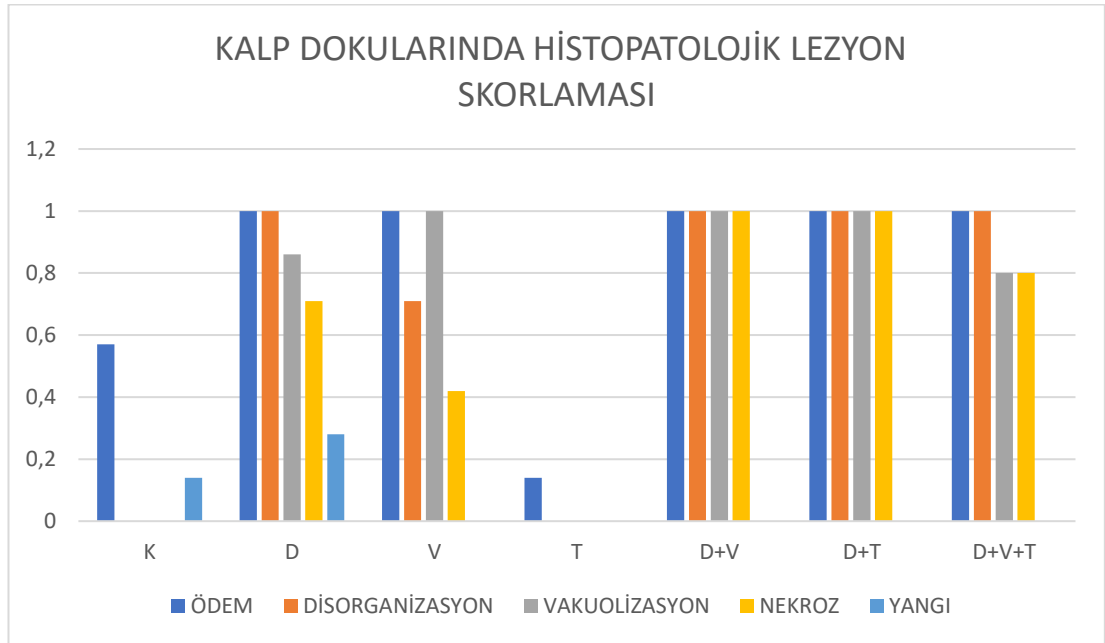
Kontrol ve deney gruplarına ait dokular histopatolojik olarak incelendi. Gerçekleştirilen inceleme sonucunda kontrol grubundan elde edilen kalp dokularının normal sınırlar içerisinde histopatolojik bulgular gösterdiği tespit edildi. Mikroskopik değerlendirme için alınan kalp dokularında miyokard tabakasında ödem-şişme-kanama, disorganizasyon, vakuolizasyon, nekroz ve yangı lezyonları tespit edilmiştir ve skorlanmıştır. Skorlama sonrası yapılan istatistiksel analiz Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8 ve Grafik 6 incelendiğinde çalışmada kullanılan sıçanlara ait kalp dokusundaki histopatolojik verilere göre gruplarda ödem, disorganizasyon, vakuolizasyon ve nekroz yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenirken ($P<0,05$), yangı yönünden istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($P>0,05$).

Tablo 8. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki histopatolojik lezyon skorları.

GRUP	ÖDEM Ort. ± S.H	DİSORGANİZASYON Ort. ± S.H	VAKUOLİZASYON Ort. ± S.H	NEKROZ Ort. ± S.H	YANGI Ort. ± S.H
K	0,57 ± 0,2 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0,14 ± 0,14 ^a
D	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^b	0,86 ± 0,14 ^b	0,71 ± 0,18 ^{bc}	0,28 ± 0,18 ^a
V	1 ± 0 ^b	0,71 ± 0,18 ^c	1 ± 0 ^b	0,42 ± 0,2 ^b	0 ^a
T	0,14 ± 0,14 ^c	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a
D+V	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^c	0 ^a
D+T	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^c	0 ^a
D+V+T	1 ± 0 ^b	1 ± 0 ^b	0,8 ± 0,2 ^b	0,8 ± 0,2 ^c	0 ^a
P değeri	0,000	0,000	0,000	0,000	0,195
f	12,199	42,582	35,789	12,976	1,525
TEST	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan	Duncan

*Ort ± SH (Standart Hata) ve gruplar arasında istatistiksel inceleme için p=0,05 alınmıştır.



Grafik 6. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki histopatolojik lezyon skorları.

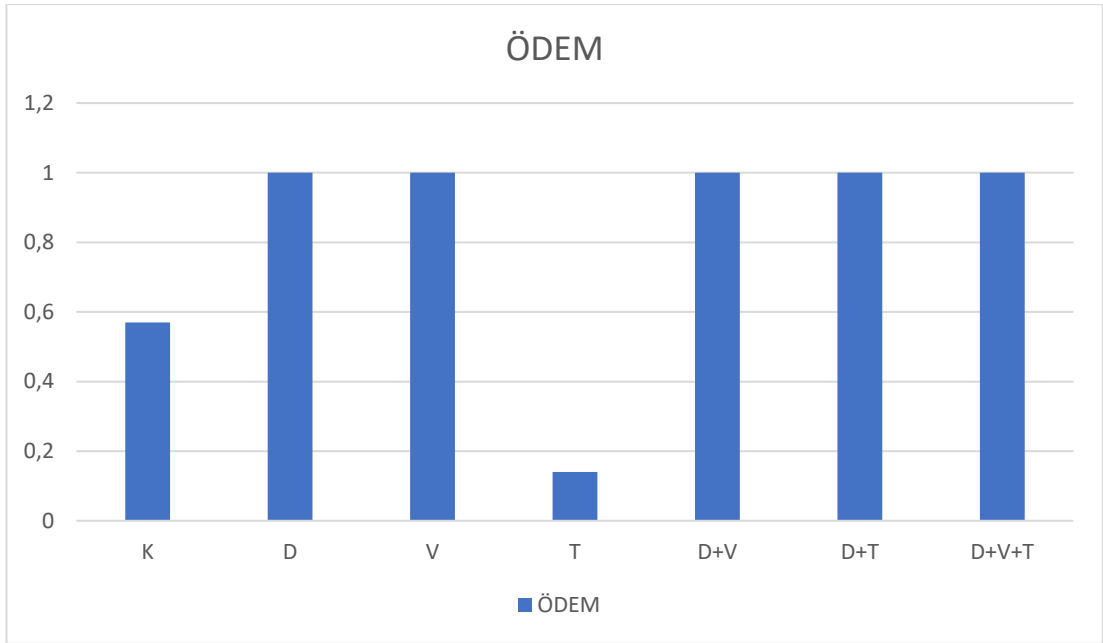
4.2.1. Kalp Dokusunda Ödem-Şişme-Kanama Skoruması

Çalışmada kullanılan sıçanların kalp dokularındaki ödem lezyonuna ait veriler incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi (P<0,05).

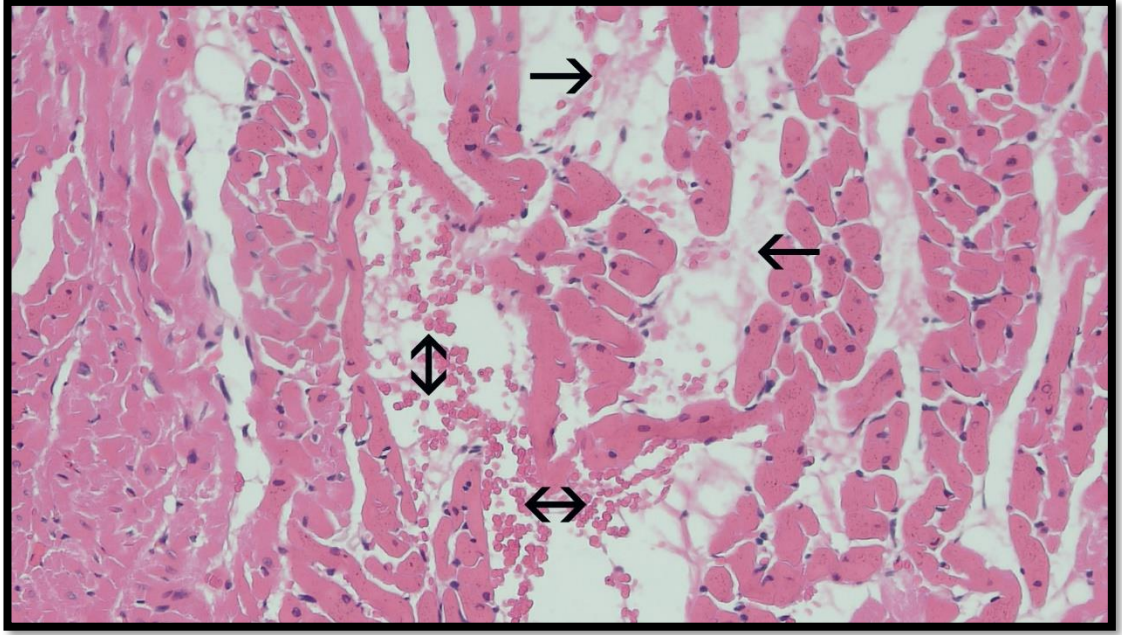
Tablo 9 ve Grafik 7 incelendiğinde miyokard dokusundaki ödem lezyonu T grubunda, kontrol ve ilaç uygulanan diğer gruplara göre daha az gözlemlenmiştir.

Tablo 9. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki ödem skorlaması.

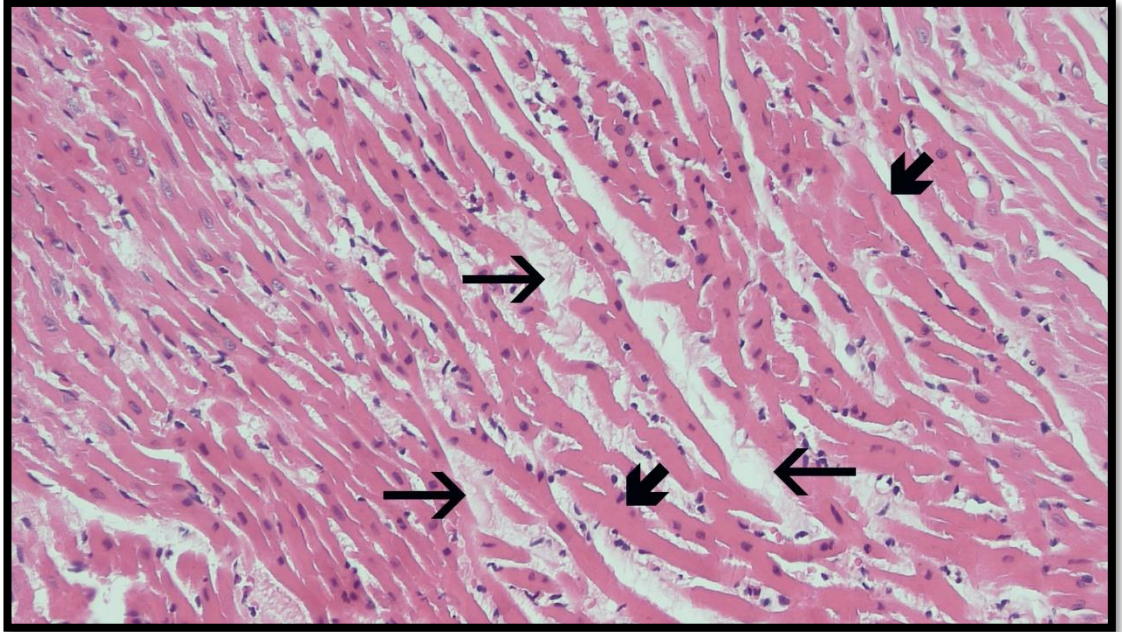
GRUP	ÖDEM Ort. ± S.H
K	0,57 ± 0,2 ^a
D	1 ± 0 ^b
V	1 ± 0 ^b
T	0,14 ± 0,14 ^c
D+V	1 ± 0 ^b
D+T	1 ± 0 ^b
D+V+T	1 ± 0 ^b



Grafik 7. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki ödem skorlaması.



Şekil 17. D grubundan bir deneğin miyokard dokusunda görülen eritrositlerin (Çift yönlü ok) ve ödem alanlarının (Tek yönlü ok), 20X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).



Şekil 18. D+V+T grubundan bir deneğin miyokardında görülen ödem alanlarının (Uzun ok) dejenere miyofibril alanlarının (Kısa ok), 20X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).

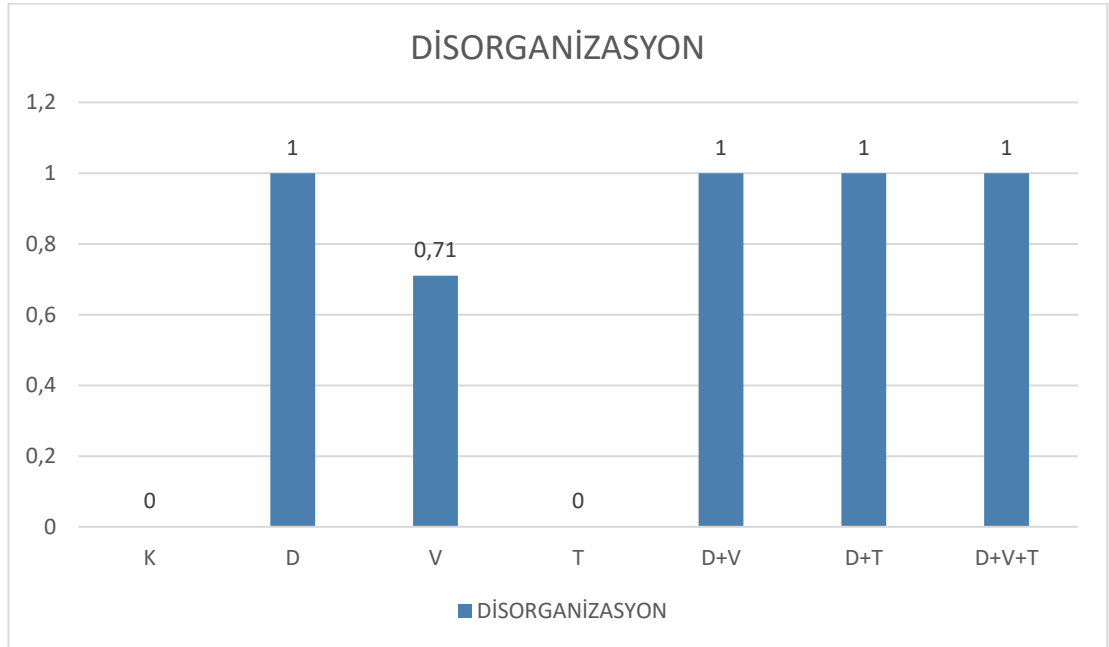
4.2.2. Kalp Dokusunda Disorganizasyon Skorlaması

Çalışmada kullanılan sıçanların kalp dokularındaki disorganizasyon lezyonuna ait veriler incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$).

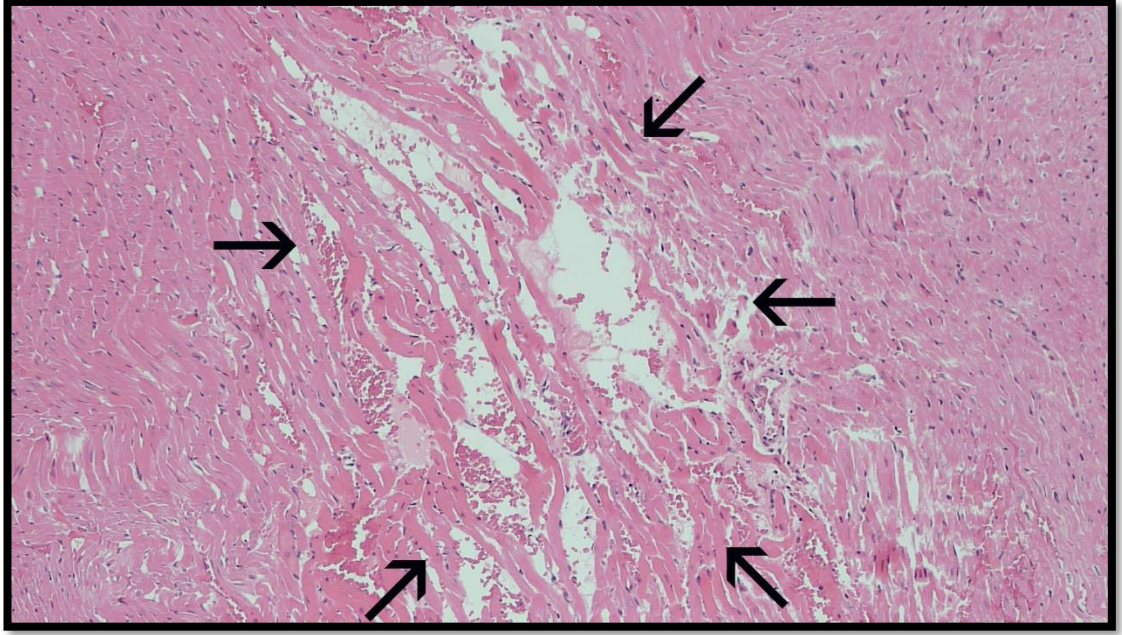
Tablo 10 ve Grafik 8 incelendiğinde kalp dokularındaki disorganizasyon lezyonu kontrol ve T grubunda tespit edilmemiştir.

Tablo 10. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki disorganizasyon skorlaması.

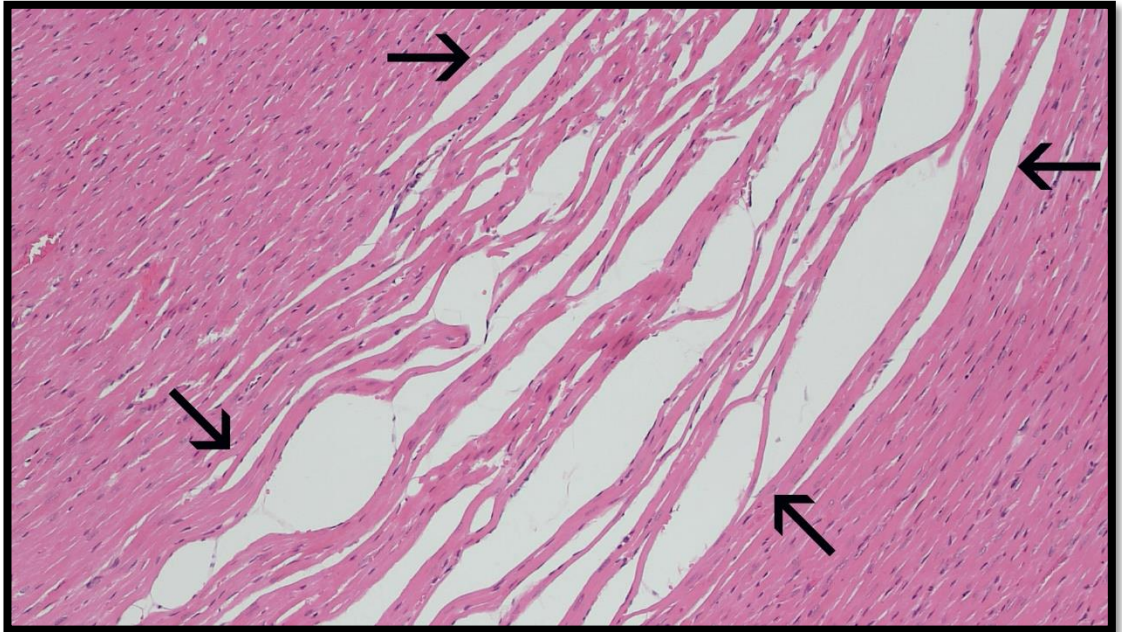
GRUP	DİSORGANİZASYON Ort. \pm S.H
K	0 ^a
D	1 \pm 0 ^b
V	0,71 \pm 0,18 ^c
T	0 ^a
D+V	1 \pm 0 ^b
D+T	1 \pm 0 ^b
D+V+T	1 \pm 0 ^b



Grafik 8. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki disorganizasyon skorlaması.



Şekil 19. D+T grubundan bir deneğin kalp dokusunda okla gösterilen alanlar dejeneratif değişiklikler, nekrotik değişiklikler disorganizasyon alanı, 10X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).



Şekil 20. D+V+T grubundan bir deneğin kalp dokusunda okla gösterilen ödem alanları, disorganizasyon, 10X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).

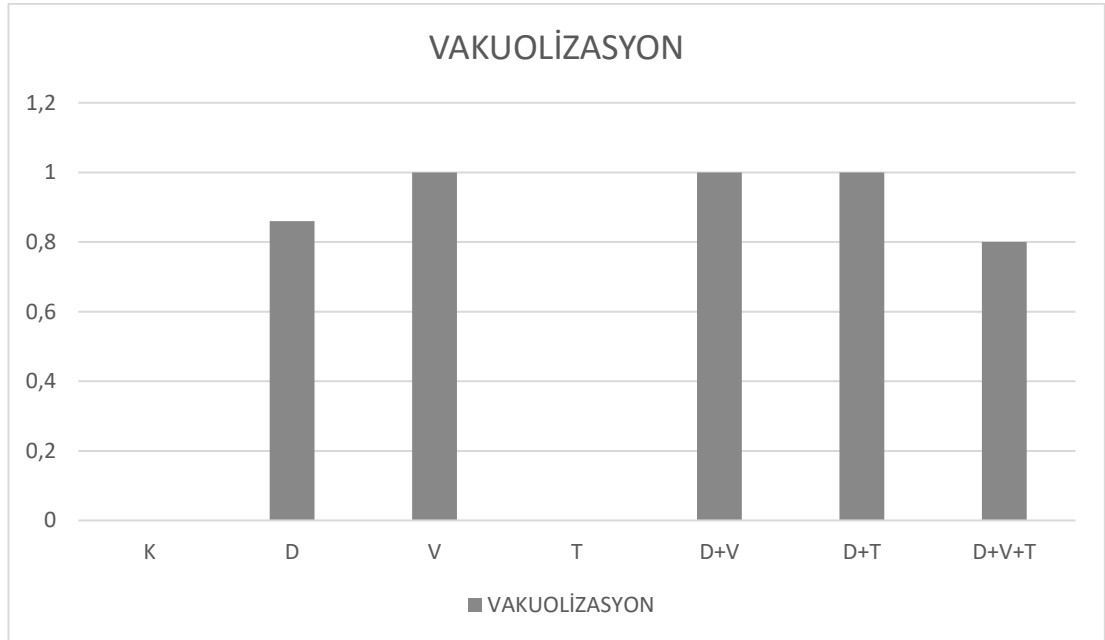
4.2.3. Kalp Dokusunda Vakuolizasyon Skorlaması

Çalışmada kullanılan sıçanların kalp dokularındaki vakuolizasyon lezyonuna ait veriler incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$).

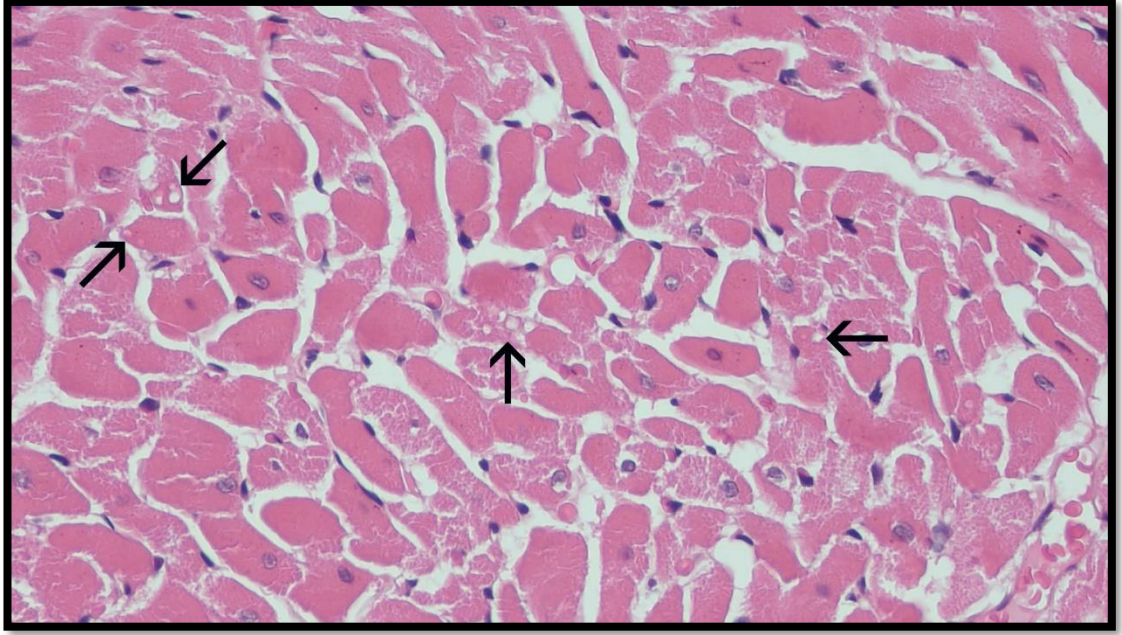
Tablo 11 ve Grafik 9 incelendiğinde kalp dokularındaki vakuolizasyon lezyonu kontrol ve T grubu hariç ilaç gruplarında benzer şekilde görülürken, kontrol ve T grubunda tespit edilmemiştir.

Tablo 11. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki vakuolizasyon skorlaması.

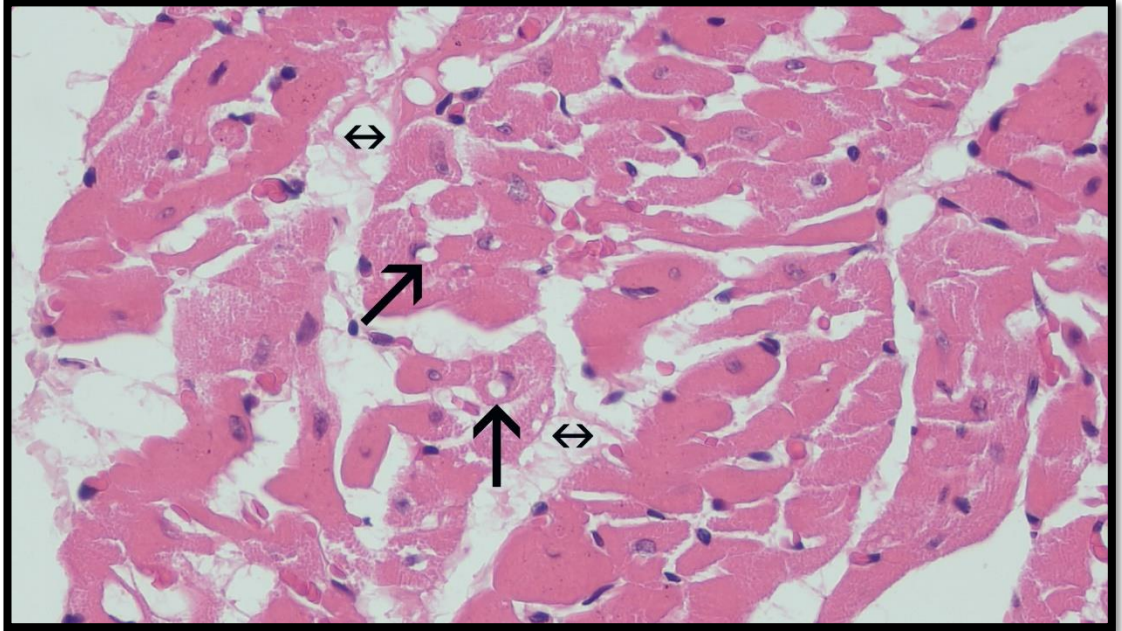
GRUP	VAKUOLİZASYON Ort. \pm S.H
K	0 ^a
D	0,86 \pm 0,14 ^b
V	1 \pm 0 ^b
T	0 ^a
D+V	1 \pm 0 ^b
D+T	1 \pm 0 ^b
D+V+T	0,8 \pm 0,2 ^b



Grafik 9. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki vakuolizasyon skorlaması.



Şekil 21. D grubundan bir deneğin kas tellerinde okla gösterilen vakuoller, vakuolizasyon alanları, 20X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).



Şekil 22. D+T grubundan bir deneğin kas tellerinde gösterilen vakuollerin (tek taraflı ok) ve ödem alanlarının (çift taraflı ok), 20X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).

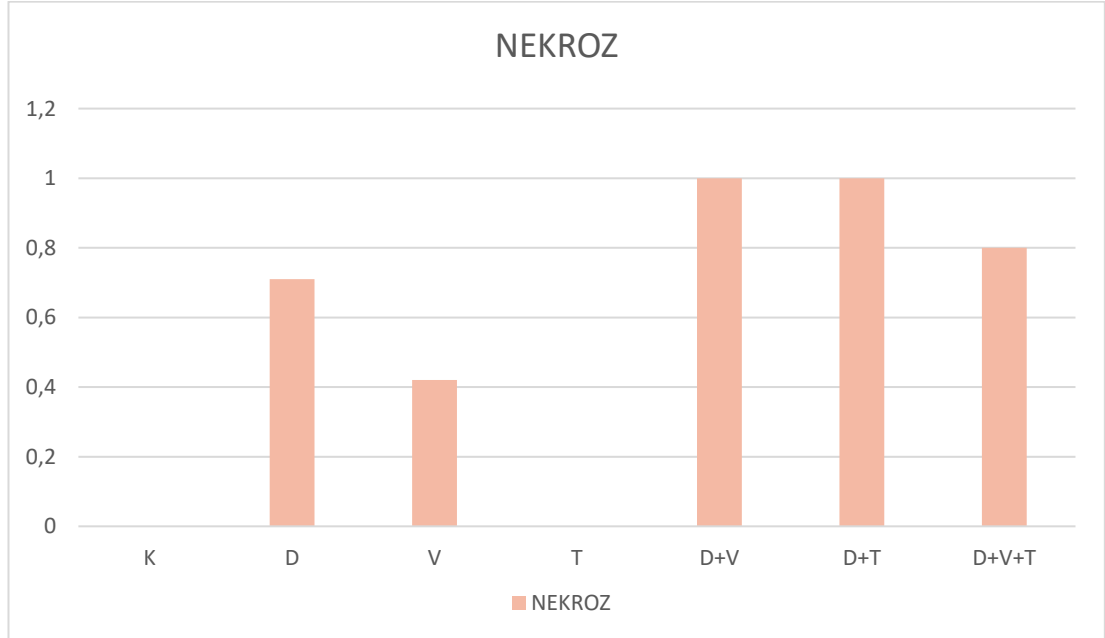
4.2.4. Kalp Dokusunda Nekroz Skorlaması

Çalışmada kullanılan sıçanların kalp dokularındaki nekroz lezyonuna ait veriler incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$).

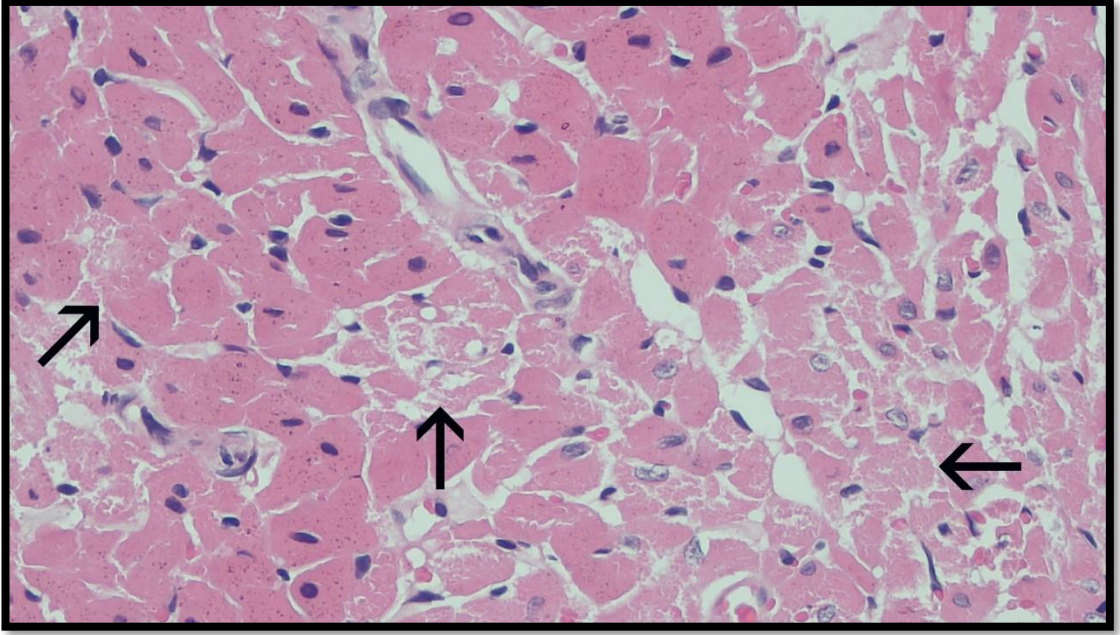
Tablo 12 ve Grafik 10 incelendiğinde kalp dokularındaki nekroz lezyonu kontrol ve T grubunda tespit edilmemiştir.

Tablo 12. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki nekroz skorlaması.

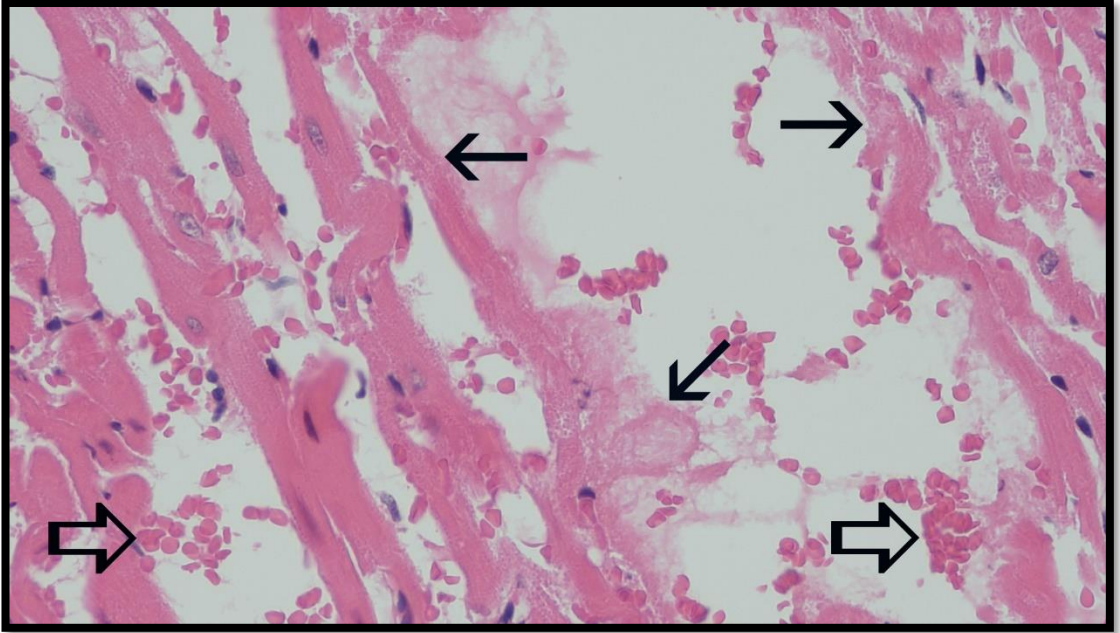
GRUP	NEKROZ Ort. \pm S.H
K	0 ^a
D	0,71 \pm 0,18 ^{bc}
V	0,42 \pm 0,2 ^b
T	0 ^a
D+V	1 \pm 0 ^c
D+T	1 \pm 0 ^c
D+V+T	0,8 \pm 0,2 ^c



Grafik 10. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki nekroz skorlaması.



Şekil 23. D grubundan bir deneğin kalp dokusunda kas tellerinde nekroz alanları, 20X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).



Şekil 24. D+T grubundan bir deneğin kalp dokusunda, eritrositlerin (düz ok), kas tellerinde nekroze kas demetlerinin (içi boş ok), 40X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).

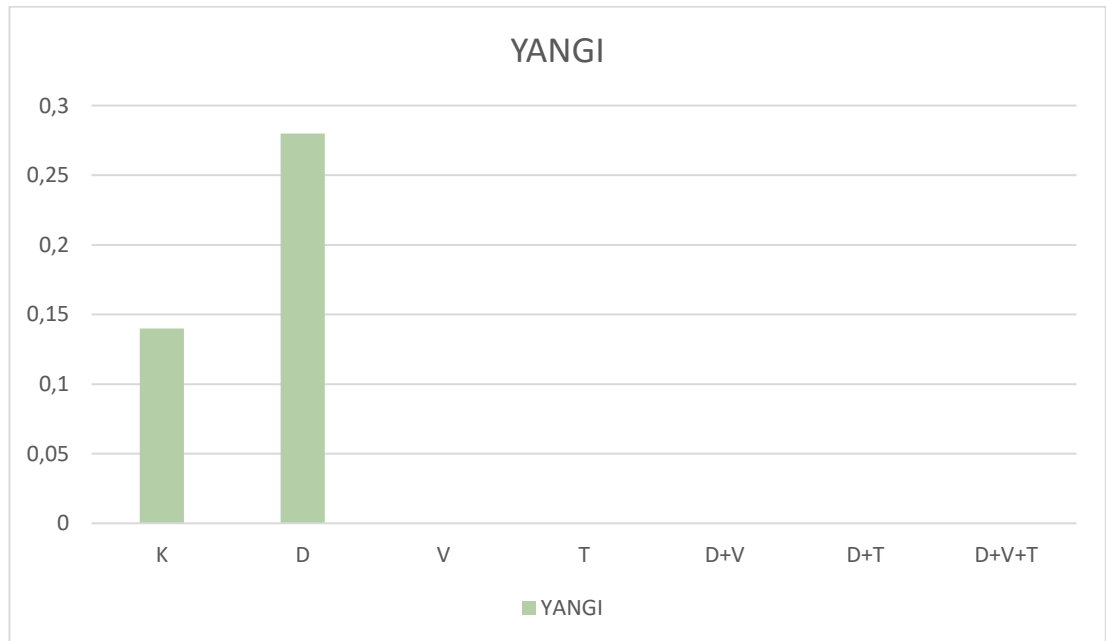
4.2.5. Kalp Dokusunda Yangı Skorlaması

Çalışmada kullanılan sıçanların kalp dokularındaki yangı lezyonuna ait veriler incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlenmemiştir ($P>0,05$).

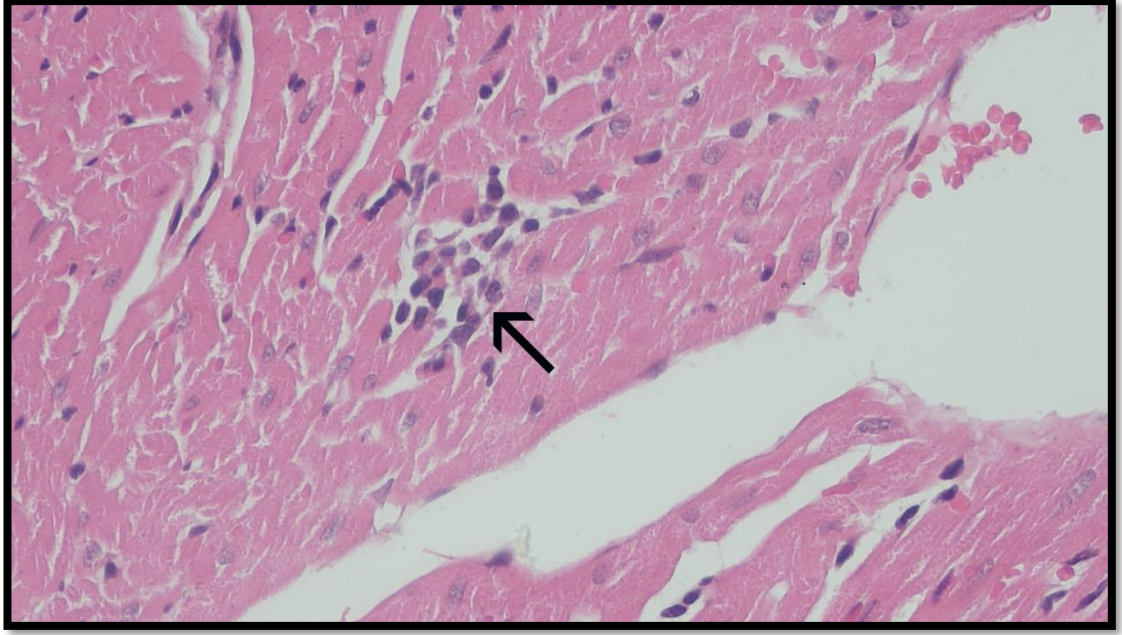
Tablo 13 ve Grafik 11 incelendiğinde kalp dokusundaki yangı lezyonu, D grubunda kontrol grubuna göre artmış görülmüşür D grubu hariç ilaç uygulanan grupların sıçanlarda kalpte yangı yaratmadığı gözlemlendi.

Tablo 13. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki yangı skorlaması.

GRUP	YANGI Ort. \pm S.H
K	0,14 \pm 0,14 ^a
D	0,28 \pm 0,18 ^a
V	0 ^a
T	0 ^a
D+V	0 ^a
D+T	0 ^a
D+V+T	0 ^a



Grafik 11. Tüm gruplara ait kalp dokusundaki yangı skorlaması.



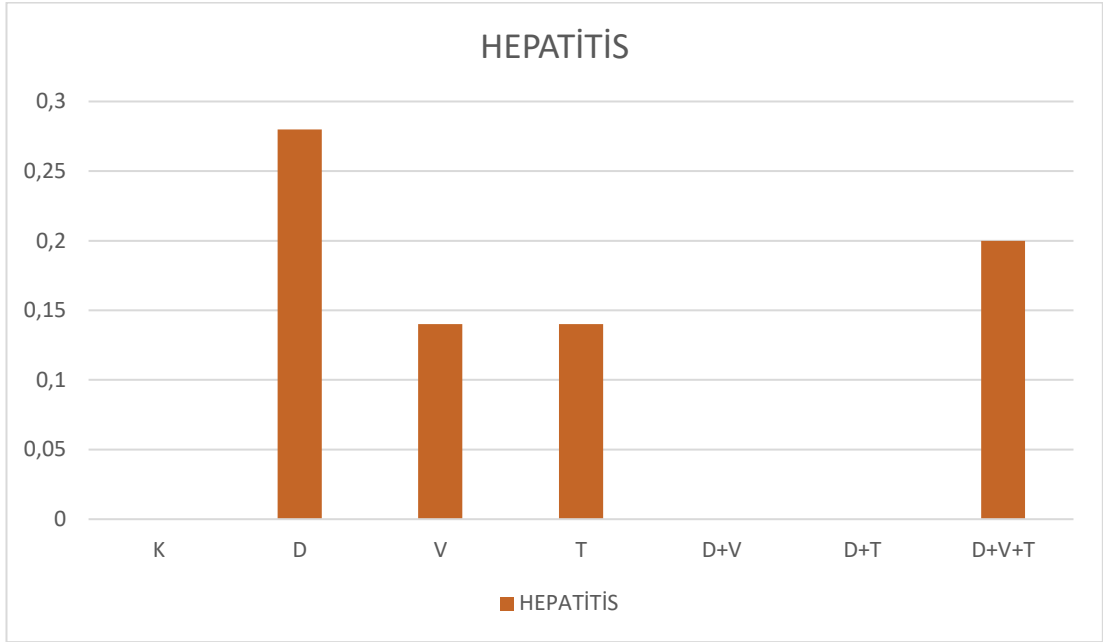
Şekil 25. K grubundan bir deneğin kalp dokusunda kas telleri arasında yerleşim gösteren mononükleer yangı hücrelerinin, 40X ışık mikroskobu görüntüsü (Hematoksilen Eozin boyama).

4.2.6. Karaciğer Dokusunun Skorlaması

Çalışmada kullanılan sıçanların karaciğer dokusuna ait veriler incelendiğinde yangı yönünden gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmemiştir ($P>0,05$). Tablo 14 ve Grafik 12 incelendiğinde karaciğer dokusundaki yangı, D grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde gözlemlendi.

Tablo 14. Tüm gruplara ait karaciğer dokusundaki histopatolojik lezyon skorlaması.

GRUP	HEPATİTİS Ort. \pm S.H
K	0 ^a
D	0,28 \pm 0,18 ^a
V	0,14 \pm 0,14 ^a
T	0,14 \pm 0,14 ^a
D+V	0 ^a
D+T	0 ^a
D+V+T	0,2 \pm 0,2 ^a
P değeri	0,513
f	0,888
TEST	Tukey



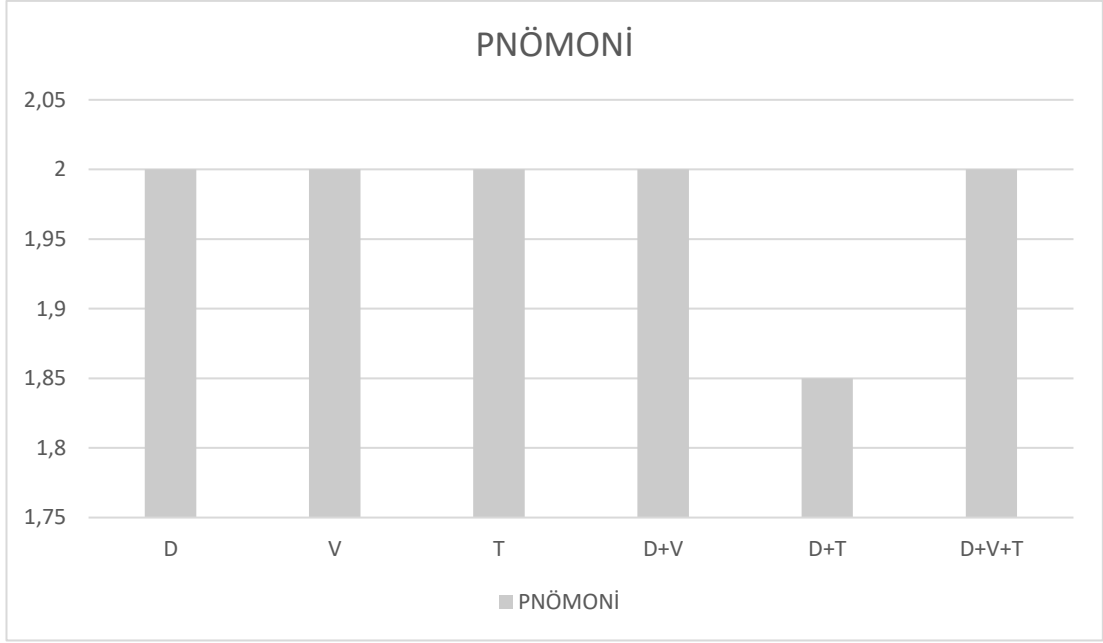
Grafik 12. Tüm gruplara ait karaciğer dokusundaki histopatolojik lezyon skorlaması.

4.2.7. Akciğer Dokusunun Histopatolojik Skorlaması

Çalışmada kullanılan sıçanların akciğer dokusuna ait veriler Tablo 15 ve Grafik 13 incelendiğinde pnömoni yönünden ilaç uygulanan gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$).

Tablo 15. Gruplara ait akciğer dokusundaki histopatolojik lezyon skorlaması.

GRUP	PNÖMONİ Ort. ± S.H
D	2 ^a
V	2 ^a
T	2 ^a
D+V	2 ^a
D+T	1,85 ± 0,14 ^a
D+V+T	2 ^a
P değeri	0,000
f	181,655
TEST	Tukey



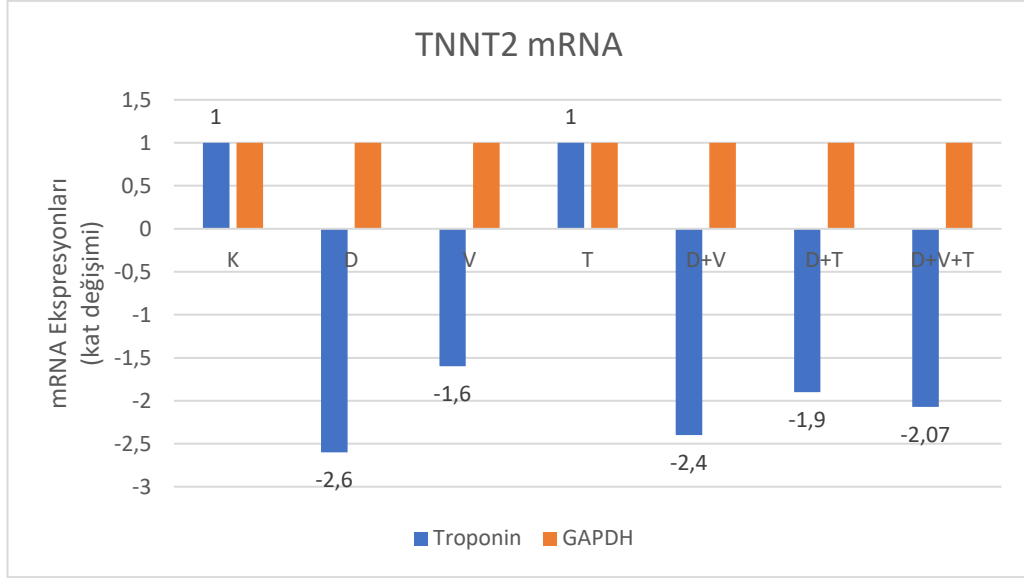
Grafik 13. Gruplara ait akciğer dokusundaki histopatolojik lezyon skorlaması.

4.3. mRNA Ekspresyon Düzeyindeki Değişimler

Çalışmada kullanılan sıçanların kalp dokusundan alınan örneklerle göre Tablo 16 ve Grafik 14 incelendiğinde TNNT2 genine ait mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimler yönünden gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$).

Tablo 16. Gruplara ait mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimler.

GRUP	qPCR Ort. \pm S.H
K	8,01 \pm 0,13 ^a
D	3,04 \pm 0,61 ^e
V	5 \pm 0,27 ^b
T	8,2 \pm 0,14 ^a
D+V	3,33 \pm 0,24 ^{de}
D+T	4,18 \pm 0,18 ^c
D+V+T	3,86 \pm 0,17 ^{cd}
P değeri	0,000
f	138,444
TEST	Tukey



Grafik 14. Gruplara ait mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimlerin kat değişimi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kansere bağlı ölüm oranları son yirmi yılda sürekli olarak azalmasına rağmen, kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerindedir. Tarama stratejilerindeki ve yeni anti-tümör ilaçlardaki gelişmeler, kanser hastalarının daha uzun süre hayatta kalmasını sağlamaktadır. Ancak birçok ajanın hem kısa hem de uzun vadeli kardiyotoksisite gibi ciddi yan etkileri de vardır (Songbo ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2022).

Doksorubisin dahil olmak üzere antrasiklin antibiyotikler, hastaların %25 kadarında miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna ve hastaların %1-4'ünde yaşamı tehdit eden kalp yetmezliğine neden olabilir (Allen, 1992; Goorin ve ark., 1990; Kelleni, Amin, & Abdelrahman, 2015).

Doksorubisin sıklıkla akut lösemi, lenfoma ve birçok katı tümörü tedavi etmek için çok sık ve yaygın olarak kullanılan antrasiklin grubu bir antibiyotiktir (Ansell ve ark., 2022; Erer, & Kıran, 2019; Kaldır ve ark., 2002; Renu ve ark., 2018; Silva ve ark., 2017). Christidi, & Brunham, (2021), bu ilacın uygulandığı hastaların % 25' inde doksorubisinin kardiyotoksisite meydana getirdiğini ve bu nedenle kullanımının kısıtlandığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, klinik olarak doksorubisine bağlı kardiyotoksisitede sol ventriküler ejeksiyon volümünün azaldığı, ventriküler duvar kalınlığının azaldığı, aritmi şekillendiği, sonunda kalp yetmezliğine bağlı ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (Christidi, & Brunham 2021; Wu ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da D+V+T grubunda 2 adet sıçan, biri beşinci diğeri altıncı doz ilaç uygulamasından sonra ölmüştür. Ölen sıçanlara yapılan nekropside intraabdominal kanama olduğu gözlenmiştir. Bu sıçanlara üç farklı ilacın gün aşırı uygulanmasının intraabdominal kanamaya neden olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü beşinci uygulama sonrası ölen hayvana toplamda 15 intraabdominal enjeksiyon, altıncı uygulama sonrası ölen hayvana toplamda 18 intraabdominal enjeksiyon yapılmış olmasının buna neden olduğu kanısındayız.

Doksorubisinin en belirgin yan etki olarak kabul edilen ve tedavi kesildikten yıllar sonra bile ortaya çıkan sol ventrikül disfonksiyonu, dilate kardiyomyopati ve kalp yetmezliğine yol açan kümülatif ve geri dönüşümsüz kardiyotoksitesinin birçok çalışma ile ortaya konması, artık kullanımının son yıllarda sorgulanmasına neden olmaktadır (Carvalho ve ark., 2009; Erdoğan Özgen, 2010; Hagag ve ark., 2019; Lipshultz ve ark., 1991; Singal, Iliskovic, Li, & Kumar, 1997; Sun ve ark., 2022).

Bununla birlikte, doksorubisin özellikle bilinen kardiyotoksitesine rağmen çok yaygın olarak antineoplastik protokollerde hala yer almaktadır. Çünkü bu ajanlarla hastalığın sona ermesi oranları diğer birçok kemoterapötik ajandan daha üstündür (Abe ve ark., 2022; Bi ve ark., 2022; Botelho ve ark., 2020; Cappetta ve ark., 2017; Erdoğan Özgen, 2010; Keefe 2001; Kelleni ve ark., 2015; Luu ve ark., 2018; O'Connell ve ark., 2017; Saad, Najjar, & Al-Rikabi, 2001; Songbo ve ark., 2019).

Doksorubisinin neden olduğu konjestif kalp yetmezliği için risk faktörleri arasında daha yüksek bir kümülatif ilaç dozu, aşırı yaş, diğer kardiyotoksik ilaçlarla kombinasyon kemoterapisi, önceden var olan sol ventrikül disfonksiyonu, hipertansiyon ve mediastinal bölgeye daha önce radyasyon verilmesi yer almaktadır (Bi ve ark., 2022; Clements ve ark., 2002; Toksvang ve ark., 2022; Van Dalen, Caron, Dickinson, & Kremer, 2008). Doksorubisin uygulamasından sonra konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde 1 yıl içinde görülen ölüm oranı yaklaşık %50'dir (Luu ve ark., 2018; Pipicz ve ark., 2018; Schirone ve ark., 2022). Bu nedenle doksorubisinin yaygın kullanımı dikkate alındığında, alternatif tedavi seçeneklerine yönelen ya da doksorubisinin bu olumsuz özelliğini ortadan kaldıracabilecek kombinasyonların araştırılmasına hız verilmiştir (Chandramohan, & Pari, 2016; Chang ve ark., 2019; Christidi, & Brunham, 2021; El Shabrawy Abdo ve ark., 2016; Favreau-Lessard ve ark., 2019; Graff ve ark., 2023; Kelleni ve ark., 2015; Mechi, Baccouri, Vertedor, & Abaza, 2023).

Zilinyi ve ark., (2018) ise, doksorubisine bağlı kardiyotoksitesinin nedeni henüz tam olarak açıklanamasa da mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma, oksidatif stres, apoptozis ve düzensiz otofajiye bağlı olabileceğini bildirmiştir. Bizim

çalışmamızda da doksorubisin uyguladığımız sıçanlarda cTnI, ALT, LDH, CKMB parametrelerinde kontrol grubuna göre oldukça yüksek değerler elde edilmesi doksorubisinin kardiyotoksitesini araştıran çalışmalar ile benzerlik göstermiştir (Bi ve ark., 2022; Çelebi ve ark., 2008; Hagag ve ark., 2019; Sun ve ark., 2022; Wu ve ark., 2023; Yalçın ve ark., 2020; Yöntem ve ark., 2017).

Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksitesinin doza bağlı olduğu gösterilmiştir. Aşırı dozlar genellikle sol ventrikül disfonksiyonu ve klinik olarak konjestif kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkilidir. Doksorubisine bağlı kardiyotoksitesinin önlenmesi ya da azaltılmasında, kümülatif dozunu azaltmak, büyük önem taşımaktadır (Kelleni ve ark., 2015; Tomczyk ve ark., 2022, Van Dalen ve ark., 2008; Wu ve ark., 2023, Zhang ve ark., 2022; Zhang, & Xu, 2020).

Zilinyi ve ark., (2018) ise, doksorubisine bağlı kardiyotoksisteyi hem serum biyokimyasal hem de MDA düzeyi ve histopatolojik olarak teyit etmiştir. Utari ve ark., (2021), hem kardiyak biyobelirteçlerce (troponin, CK-MB), hem de histopatolojik olarak kardiyotoksiste meydana geldiğini bildirmiştir. Biz de çalışmamızda serum biyokimyasal parametrelerden ALT(Alanin Aminotransferaz), LDH (Laktat Dehidrogenaz), kardiyak biyobelirteçlerden CK-MB(Creatin Kinaz- Miyokard Bandı) ve cTnI (Cardiac Troponin I) kullanarak kardiyotoksiste yönünden incelemede bulunduk. O'Connell ve ark., (2017), doksorubisinin kısa ve uzun süreli uygulamasına bağlı meydana gelen kardiyotoksisteyi histopatolojik olarak tespit etmiştir. Tez çalışmasında kalp dokusunda gözlenen ödem-şişme-kanama, disorganizasyon, vakuolizasyon, nekroz ve yangı lezyonları yönünden histopatolojik inceleme bulguları üstte bahsi geçen literatür ile uyum içerisinde. Histopatolojik olarak karaciğer dokusundan alınan örnekler hepatit yönünden ve akciğer dokusundan alınan örnekler pnömoni yönünden değerlendirildi. Bunun yanısıra qPCR analizi ile gruplardan alınan kalp dokusu örneklerinden TNNT2 geni mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimler hesaplandı.

Genelde, doksorubisinin kardiyotoksitesini araştıran makalelerde ip yolla uygulanmasında doz aralığı olarak 10-25 mg/kg total doz olarak tercih edilmiştir.

(Renu ve ark., 2018; Subburaman, Ganesan, & Ramachandran, 2014; Tomczyk ve ark., 2022; Utari ve ark., 2021; Yalçın ve ark., 2020; Zilinyi ve ark., 2018). Yalçın ve ark., (2020) yaptıkları araştırmada, Vit D ile birlikte verildiğinde doksorubisinin kardiyotoksik etkisinin etkisini araştırmak için doksorubisin dozunu 10 mg/kg ip olarak tercih etmiştir. Zilinyi ve ark., (2018) sıçanlardaki dozu 3 mg/kg ip olarak iki hafta boyunca her iki günde bir olmak üzere uygulamışlardır. Böylece 6 doz uygulandığını ve total dozunun 18 mg/kg olduğunu bildirmişlerdir. O'Connell ve ark., (2017), ise sıçanlarda kısa ve uzun süreli doksorubisin etkilerini araştırmış, kısa süreli grupta 2 hafta içinde 6 doz (2,5 mg/kg) ve uzun süreli grupta ise 9 haftada 9 doz (2 mg/kg) ip olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada toplamda kısa süreli grupta 15 mg/kg doz uygulanırken, uzun süreli grupta ise 18 mg/kg doksorubisin uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise doksorubisin dozu 2,5 mg/kg ip yolla gün aşırı 6 kez uygulandı. Doksorubisin uyguladığımız gruplarda total dozumuz toplamda 15 mg/kg olarak hesap edildi. Doksorubisin dozu hayvan modellerinde (tavşan ve sıçan) belirlenen total kümülatif doza (15 mg/kg) uygun verilmiştir (Saad ve ark., 2001). Doksorubisin doz tercihimiz, sıçanlarda uygulanan dozlar dikkate alındığında, bu dozlardan orta bir doz olmasına özen gösterildi. Yukarıda verilen tüm bu deneysel sıçan çalışmalarında doksorubisin uygulamasına bağlı kardiyotoksisite meydana geldiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre sadece doksorubisin uygulanan grupta histopatolojik olarak belirgin derecede kardiyotoksisite tespit edilmiştir. Sadece doksorubisin uygulanan grupta kalp dokusunda ödem ve disorganizasyon mevcut iken daha az oranda vakoulizasyon, nekroz ve yangı meydana gelmiştir. Diğer taraftan vinkristin uygulanan grupta, ödem ve vakoulizasyon mevcut iken, daha az oranda disorganizasyon ve çok düşük nekroz görülmüş, ancak yangı bulgusuna rastlanmamıştır. Sadece tyrosol uygulanan grupta ise, kemotöropatik ilaçlardan hatta kontrol grubundan bile çok daha az lezyon skoru tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak sadece tyrosol grubuna en yakın skor sonucu doksorubisin-vinkristin-tyrosol kombinasyonundan elde edilmiştir. Bu histopatolojik bulguları değerlendirdiğimizde, doksorubisinin tek başına uygulanması ile karşılaştırıldığında, doksorubisin-vinkristin-tyrosol uygulanan grubun iyi bir skora sahip olduğu görülmektedir. Doksorubisin-vinkristin ve doksorubisin-tyrosol grupları ile

karşılaştırıldığında, üçlü kombinasyon grubunun daha iyi skora sahip olması, bize tyrosolün katkısının önemli olduğunu göstermektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar dikkate alındığında doksorubisinin kardiyotoksitesini azaltmak amacı ile birçok ilaç doksorubisin ile kombine olarak verilmiştir (Cellat, & Etyemez, 2022; Demir ve ark., 2004; El Shabrawy Abdo ve ark., 2016; Favreau-Lessard ve ark., 2019; İpek, 2018; Jaćević ve ark., 2018). Bu çalışmalardan sadece birinde Cellat, & Etyemez, (2022) doksorubisin ile oluşturulan akut kardiyotoksite üzerine sıçanlarda tyrosolün etkinliğini araştırmışlardır. Cellat, & Etyemez, (2022) yaptıkları araştırmada tyrosolü 14 gün boyunca her gün 20 mg/kg dozda oral uygulamış, 12. günde doksorubisine 15 mg/kg ip tek doz uyguladıktan sonra deneklerini 14. günde ötanazi etmiştir. Bu çalışmada sadece CK ve CK-MB, MDA(malondialdehit), redükte glutasyon düzeyleri ile katalaz ve glutasyon peroksidaz enzim aktiviteleri bakılmış, histopatolojik olarak kalp dokusu incelenmiştir. Yapmış olduğumuz doktora tez çalışması ile Cellat, & Etyemez'in çalışması karşılaştırıldığında, tyrosol bizim dozunun beşte biri dozda (20 mg/kg) oral uygulanması, bu uygulamaya doksorubisinden 12 gün öncesinden başlanması, doksorubisinin ise yüksek tek doz (15 mg/kg) olarak, bizim total dozumuzun 12. gününde bir defada verilmesi, ayrıca karaciğer ve akciğer dokularının incelemeye alınmaması, moleküler düzeyde qPCR yöntemi ile TNNT2 geni ifade düzeyi yönünden değerlendirme yapılmaması dikkate alındığında oldukça farklı olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında sonuçlarımızın oldukça kapsamlı veriler içerdiğini söyleyebiliriz.

Doksorubisinin kardiyotoksik etkisini azaltmak için çeşitli farmakolojik ajanların uygulanması çalışmaları deneysel olarak sürdürülmektedir. Hayvan modellerinde antioksidanlar, melatoninin (Demir ve ark., 2004; Liu ve ark., 2003), metformin (El Shabrawy Abdo ve ark., 2016; Kelleni ve ark., 2015), deferoxamine (Saad ve ark., 2001), kafein (Eguchi ve ark., 2022), üzüm çekirdeği ekstratı (Adıyaman ve ark., 2020), koenzim q10 (Botelho ve ark., 2020), pentoksifilin (Narin ve ark., 2004), E vitamini (Kim ve ark., 1996), kurkumin (Mohammed ve ark., 2020), silimarin (İpek, 2018), luteolin (Owumi, Lewu, Arunsi, & Oyelere, 2021), demir şelatlayıcı

ajanlar (Simunek ve ark., 2009) ve naringenin (Subburaman ve ark., 2014) gibi mükemmel antioksidan özelliklere ve serbest radikal yakalama yeteneğine sahip potansiyel biyoflavonoidlerden yararlanılarak doksorubisin ile birlikte uygulanabilecek kombinasyonlar üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Chatterjee ve ark., (2008) yaptıkları çalışmada, doksorubisin kaynaklı kardiyomiyosit sağkalımındaki azalmanın, vinkristin tarafından önlendiğini ortaya koyulmuştur. Vinkristin hastalara sıklıkla doksorubisin ile birlikte uygulandığından, yapılan bu çalışmada, vinkristinin doksorubisin kaynaklı kardiyak miyosit toksisitesini azaltacağı hipotezini test etmek için bir hücre kültürü modeli kullanmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre, vinkristinin kimyasal ve hipoksik oksidatif strese maruz kalan kültürlenmiş yetişkin fare kardiyak miyositleri üzerinde kardiyoprotektif etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir. Vinkristin uygulanan kültürlerde ayrıca antioksidan koruma meydana geldiği ve bu elde edilen bulguların, doksorubisin kardiyomiyopatisinin önlenmesi için klinik etkileri olabileceği bildirilmiştir. Graff ve ark., (2023) ise retinoblastoma hastalarında doksorubisin-vinkristin kombinasyonunun rutin protokole göre daha etkili olduğunu; nötropeni, anemi ve trombositopeni görülse bile toksikasyona bağlı ölüm meydana gelmediğini bildirmişlerdir. Doksorubisinin en bilinen yan etkisi olan kardiyotoksitesini azaltmak için son çalışmalarda vinkristin ile kombinasyonu tercih edilmektedir (Chatterjee ve ark., 2008; Graff ve ark., 2023; Mojarad-Jabali ve ark., 2022; Panda ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2020).

Aley ve ark., (1996) insanlarda vinkristin kaynaklı ağrının mekanizmasını araştırmak için sıçanda vinkristin kaynaklı hiperaljezi modelini 100 µg/kg iv dozunu uygulayarak gerçekleştirmiştir. Vinkristin bu dozda hiperaljezi oluşturmuş ancak önemli bir motor kusur meydana getirmemiştir. Peixoto Júnior ve ark., (2009) sıçanlarda vinkristinin gastrik motiliteye etkisini araştıran çalışmasında iki hafta süreyle hergün 50 µg/kg , 100 µg/kg ve 150 µg/kg olmak üzere üç farklı dozu iv olarak uygulamışlardır. Sıçanlarda 50 µg/kg, 100 µg/kg iv dozların olumsuz bir etki meydana getirmeyenken, 150 µg/kg dozun 5. gün uygulanmasından sonra gastrik motilitede azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Park ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada, vinkristin ile uyarılmış nöropatik sıçan modelinde deksmedetomidinin analjezik

etkilerini araştırmışlardır. Sıçanlara haftada 5 doz olacak şekilde 2 hafta 100 µg/kg/gün dozda vinkristin vermişlerdir. 14 gün sonra sıçanlarda allodini (normalde ağrıya neden olmayan uyarıcının ağrıya neden olduğu durum) meydana geldiğini bildirmişlerdir. Panda ve ark., (2014) alışmalarında sıçanlarda izoproterenolün neden olduğu miyokard nekrozu üzerine vinkristinin kardiyoprotektif etkisi için 25 µg/kg vinkristini haftada 5 doz olacak şekilde 2 hafta boyunca ön tedavi olarak uygulamışlardır. Bu ön tedavi ile izoproterenol kaynaklı tüm biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklerin ortadan kalktığı bildirilmiştir.

Bizde alışmamızda vinkristin etken maddesini tek başına ve gruplara ekleyerek doksorubisin-vinkristin ve doksorubisin-vinkristin-tyrosol kombinasyonları ile karşılaştırma yapmayı hedefledik. Elde ettiğimiz sonuçlara göre vinkristinin tek başına ya da kombinasyon halinde uygulanan gruplarında biyokimyasal parametrelerde istatistiksel bir fark gözlenmiştir ($P<0,05$). Doksorubisinin tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında, vinkristin uygulanan grupta histopatolojik olarak disorganizasyon ve nekroz skoru daha dūřüktür ve yangı görülmemiştir. Doksorubisine-vinkristin ve doksorubisin-tyrosol uygulanan her iki grupta, histopatolojik tüm skorların aynı olduğu tespit edilmiştir. Oysa doksorubisin-vinkristin-tyrosol uygulanan grupta, histopatolojik skorun ilaç uygulanan tüm gruplara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Vinkristinin yer aldığı gruplarda karaciğer dokusu yangı skorlarında istatistiksel fark gözlenmezken ($P>0,05$), akciğer dokusunda pnömoni yönünden istatistiksel fark gözlenmiştir ($P<0,05$).

Tyrosolün birçok araştırma ile farklı özelliklerini ortaya koyan deneysel çalışmalar sürdürölmektedir. Casadey ve ark., (2021) yaptıkları çalışmada gıda bozulmalarının ana nedenlerini oksidasyon sürecinden ve mikroorganizmalardan kaynaklandığını, tyrosol içeren ürünlerde reaktif oksijene karşı potansiyel antioksidan özelliklerin olduğunu ve bunun yanı sıra *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* üremesini engelleyerek antimikrobiyal etkili olduğunu bildirmiştir. Chang ve ark., (2019), tyrosolün, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu ve insan periferik kan mononükleer hücrelerinde LPS ile indüklenen sitokin üretimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtı azalttığını bildirmiştir. Dewapriya ve ark., (2013)

tyrosolün dopaminerjik nöronları bozulmadan önemli ölçüde koruduğunu ve potansiyel nöroprotektif özelliğinden dolayı parkinson hastalarında yararlı olduğunu bildirmiştir. Lee ve ark., (2016) pankreatik β -hücresinin disfonksiyonuna bağlı, tip 2 diyabeti olan hastalarda, tyrosol uygulamasının endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili β -hücre disfonksiyonuna karşı koruma sağladığını, hücre ölümünü doza bağlı şekilde azalttığını bildirmiştir. Benzer bir çalışmada, Chandramohan, & Pari, (2016) streptozosin ile diabet oluşturulan ratlarda 20 mg/kg oral tyrosol uygulamasının 45. gününde kan glukozunun normal değerlere yaklaştığını, karaciğer ve pankreas doku örneklerindeki TNF- α ve IL-6 sitokin sentezinin azalmasına neden olduğunu bildirmiştir.

Psaltopoulou ve ark., (2011), 13800 kanser hastası ve 23340 kontrol hastası dahil edilen çalışmada, diyetteki zeytinyağının kanser ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre zeytinyağı alımının kanser riski üzerindeki koruyucu rolü olduğu ortaya konulmuştur. Ancak araştırma sonucuna göre zeytinyağının yararlı etkilerinin tekli doymamış yağ asidi içeriğinden mi yoksa antioksidan bileşenlerinden mi kaynaklandığının belirsiz olduğunu bildirmişlerdir. Sato ve ark., (2016) deneysel uveitis oluşturulan sıçanlarda bir grupta tyrosol (100 mg/kg) ve diğer grupta prednisolon (1 mg/kg) uygulamışlardır. Histopatolojik olarak tyrosol uygulanan grupta ön segmentte TNF- α , PGE2 ve NO üretiminin baskılanması ve inflamatuvar hücre sayısında azalma ile iyileşmenin prednisolona göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada tyrosolün 3 ay süresince ratlarda 200 mg/kg ve köpeklerde 10 mg/kg oral uygulamasının güvenli olduğu bildirilmiştir. Almalki, & Shahid, (2020) ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada bir grupta sadece doksorubisin ve diğer gruplarda doksorubisine ile birlikte diyetlerine %2,5, %5 ve %10 konsantrasyonlarda zeytinyağı ilave etmiştir. Zeytinyağının %10 konsantrasyonda ilave edilen grupta CPK, CK-MB, troponin ve LDH değerlerinde, iyileşme meydana geldiğini bildirmişlerdir. Utari, Djabir, & Palinggi, (2022) sıçanlarda yaptıkları çalışmada bir grupta sadece doksorubisin ve diğer gruplarda doksorubisine ile birlikte, saf hindistancevizi yağı (VCO) 10 mL/kg, sızma zeytinyağı (EVOO) 10 mL/kg, ve VCO-EVOO (1:1, 10 mL/kg) dozlarında doksorubisin enjeksiyonu yapılmadan 6 gün boyunca yağlar diyetlerine katılmıştır. Hindistancevizi yağı ve zeytinyağı kombinasyonunun

uygulanması, normal biyobelirteç seviyeleri ile sonuçlanan CK-MB ve LDH 'deki artışı önlemiştir.

Biz de çalışmamızda uzun süre verilmesi güvenilir olarak bildirilen tyrosolü sıçanlarda iki hafta boyunca uyguladık. Bu süreyi seçerken doksorubisinin güvenli ancak kardiyotoksik olarak kabul edilen total dozunun (15 mg/kg) uygulandığı süre ile uyumlu olması için tyrosolü de iki hafta boyunca tatbik ettik. Bu amaçla tyrosol grubunda tek ilaç ve kemotörapatik ilaç gruplarında ise ilave olarak, 6 kez 100 mg/kg ip yolla enjekte edildi. Tyrosol uygulanan grupların biyokimyasal parametrelerinde istatistiksel fark tespit edilmiştir ($P<0,05$). Ancak tyrosolün tek başına uygulanan grubunda, doksorubisin, vinkristin ve hatta kontrol grubuna göre, histopatolojik lezyon skorunda oldukça iyi sonuçlar tespit edilmiştir. Doksorubisin ve doksorubisin-tyrosol grupları ile karşılaştırıldığında, doksorubisin-vinkristin-tyrosol grubunda daha düşük histopatolojik lezyon skoru elde edilmesi, vinkristin ile birlikte uygulanmasının olumlu etki yaptığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tyrosolü uyguladığımız gruplarda, doksorubisinin kardiyotoksitesini, histopatolojik lezyon skoru dikkate alındığında önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir. Tyrosolü ya da tyrosol içeren zeytinyağını doğrudan kullanan çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar ile karşılaştırıldığında, doksorubisinin kardiyotoksitesini tyrosolün azalttığını ve bu durumu histopatolojik lezyon skorunda azalma ile kanıtladığımızı söyleyebiliriz.

Subburaman ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada naringenin sıçanlarda doksorubisin kaynaklı kardiyotoksositeye karşı koruyucu rolünü değerlendirmek istemişlerdir. Sıçanlara 50 mg/kg/gün dozda oral naringenin ile ardışık 10 hafta boyunca iv 3 mg/kg doksorubisin uygulanmıştır. Doksorubisin uygulanan sıçanlara naringenin uygulanması biyokimyasal kardiyotoksosite belirtecindeki değişiklikleri iyileştirdiği bildirilmiştir. Doksorubisin grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TGF- β 1, TNF- α , IL-6, ve IL-10'un mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığı, ancak naringenin ile birlikte doksorubisin grubunda inflamatuvar belirteçlerin mRNA ekspresyon seviyelerini zayıflattığı ve histolojik kardiyak hasarı ve kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği gözlenmiştir.

Bizim gruplarımıza ait TNNT2 geninin mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimleri incelendiğinde, kontrol grubuna göre doksorubisinin gen ekspresyonunu baskıladığı, ancak T (tyrosol) grubunun mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığı görülmüştür. Tek başına doksorubisin uygulanan hayvanlarda troponin mRNA seviyesinde kontrol grubuna göre 2,6 kat azalma tespit edilmiştir. Tek başına vinkristin uygulanan hayvanlarda troponin mRNA seviyesinde kontrol grubuna göre 1,6 katlık azalma görülmüştür. Doksorubisin ve vinkristinin birlikte uygulandığı grupta troponin mRNA seviyesinde kontrol grubuna göre 2,4 kat azalma gözlenmiştir. Tek başına tyrosol verilen grupta troponin mRNA seviyesinde kontrol grubuna göre 1,02 katlık bir artışa yol açmıştır. Doksorubisin ve tyrosolün birlikte uygulandığı grupta troponin mRNA seviyesinde kontrol grubuna göre 1,9 kat azalma gözlenmiştir. Bu değerin tek başına doksorubisin verilen gruba göre daha yüksek kaldığı görülmüştür. Doksorubisin, vinkristin ve tyrosolün birlikte verildiği grupta troponin mRNA seviyesinde kontrol grubuna göre 2 katlık bir azalma tespit edilmiştir. Bu değerin doksorubisin ve vinkristinin birlikte verildiği gruba göre daha yüksek kaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak, bu tez çalışmamızda, sıçanlarda doksorubisinin kardiyotoksik etkisini azaltmak ya da ortadan kaldırmak amacıyla vinkristin ve antioksidan özelliğe sahip olan zeytin yaprağı ekstratının (2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol, Tyrosol) serum biyokimyasal, histopatolojik ve TNNT2 geninin mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimleri tespit etmeyi amaçladık. Çoklu kanser türleri için doksorubisin etkili bir antineoplastik ajan olmasına rağmen, kalp dokusuna özgü toksisiteye sahip olması ve tyrosolün etkisinin bu alanda çok az araştırılması nedeni ile bu çalışma planlanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, vinkristin ve tyrosolün antiinflamatuvar, antioksidan özellikleri doksorubisin kullanımı ile oluşturulan kardiyotoksite üzerine özellikle serum biyokimyasal parametreler üzerinde olumlu etkiler sağlamadığı tespit edilmiştir. Ancak histopatolojik olarak her üç ajanında verildiği grupta, kalp dokusunda vakuolizasyon ve nekrozda azalma olduğu, yangının ise hiç görülmediği belirlenmiştir. Gruplara ait TNNT2 geninin mRNA ekspresyon düzeyindeki değişimleri incelendiğinde, kontrol grubuna göre, sadece T (tyrosol) grubunun mRNA ekspresyon seviyelerini arttırdığı görülmüştür. Aynı zamanda mRNA ekspresyon

seviyesindeki bu artış, doksorubisin-tyrosol ve doksorubisin-vinkristin-tyrosol grubunda da tespit edilmiştir. mRNA ekspresyon seviyesindeki artışın tyrosol uygulanan gruplarda yüksek olması, kardiyak hasarın azalmasına ve kardiyak fonksiyonların iyileşmesine kanıt oluşturmuştur.

Bu çalışma doksorubisinin kardiyotoksitesi üzerine tyrosolün etkisini mRNA ekspresyon seviyesince araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Abe, K., Ikeda, M., Ide, T., Tadokoro, T., Miyamoto, H., Furusawa, S., ... Tsutsui, H. (2022). Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis. *Science Signaling*, (758), eabn8017. doi: 10.1126/scisignal.abn8017.
- Adiyaman, M.Ş., Adiyaman, Ö., Dağlı, A.F., Karahan, M.Z., Kaya, İ., & Dağlı, M.N. (2020). Effects of grapeseed extract on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Herz*, 46(1), 103-108. doi: 10.1007/s00059-019-04888-w.
- Aley, K.O., Reichling, D.B., & Levine, J.D. (1996). Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience*, 73(1), 259-265. doi: 10.1016/0306-4522(96)00020-6
- Allen, A. (1992). The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *In Seminars in oncology*, 19(5), 529-542.
- Almalki, W.H., & Shahid I. (2020). Olive oil use in cardiovascular diseases. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 8(4), 316-326. doi: 10.2174/1871530317666171114121533.
- Ansell, S., Radford, J., Connors, J., Danecka, M., Kim, W., Gallamini, A., ... Straus, D. (2022). Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 387(4), 310-320. doi: 10.1056/NEJMoa2206125.
- Arunachalam, S., Meeran, M.F.N., Azimullah, S., Jha, N.K., Saraswathiamma, D., Subramanya, S.,... Ojha, S. (2022). α -Bisabolol Attenuates Doxorubicin Induced Renal Toxicity by Modulating NF- κ B/MAPK Signaling and Caspase-Dependent Apoptosis in Rats. *International Journal*, 23(18), 10528. Doi: 10.3390/ijms231810528.
- Aslım, G., & Yavuz, O. (2016). Veteriner Onkolojinin Tarihi Gelişimi Üzerine Bir Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences-Surgery-Special Topics*, 2(2), 6-10.
- Ayla, Ş., Oktar, H., Tanrıverdi, G., Cengiz, M., Özkılıç, A., Böttjer, N., ... Batur, Ş. (2008). Doksorubisin ile Oluşturulmuş Deneysel Kardiyotoksisite Üzerine Nikotinamidin Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 39(1), 7-14. doi:10.2399/ctd.08.007
- Aytekin, İ. (2009). Evcil Hayvanlarda Kalp Yetmezliği ve Klinik Önemi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2(2), 49-55.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165. doi: 10.5505/bsbd.2016.93823
- Berrougui, H., Ikhlef, S., & Khalil, A. (2015). Extra Virgin Olive Oil Polyphenols Promote Cholesterol Efflux and Improve HDL Functionality. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 208062. doi: 10.1155/2015/208062.
- Bi, Y., Xu, H., Wang, X., Zhu, H., Ge, J., Ren, J., ... Zhang, Y. (2022). FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM. *Cell Death Disease*, 13(12), 1020. doi: 10.1038/s41419-022-05460-x

- Bilginoğlu, A., Aydın, D., Özsoy, Ş., & Aygün, H. (2014). Protective effect of melatonin on adriamycin-induced cardiotoxicity in rats. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 42(3), 265-273. doi: 10.5543/tkda.2014.36089.
- Botelho, A.F., Lempek, M., Branco, S.E., Nogueira, M.M., Almeida, M.E., Costa, A.,... Melo, M.M. (2020). Coenzyme Q10 Cardioprotective Effects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Wistar Rat. *Cardiovascular Toxicology*, 20(3), 222-234. doi: 10.1007/s12012-019-09547-4.
- Calistri, L., Rastrelli, V., Nardi, C., Maraghelli, D., Vidali, S., Pietragalla, M., ... Colagrande, S. (2021). Imaging of the chemotherapy-induced hepatic damage: Yellow liver, blue liver, and pseudocirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 27(46), 7866–7893. doi: 10.3748/wjg.v27.i46.7866
- Cappetta, D., Esposito, G., Coppini, R., Piegari, E., Russo, R., Ciuffreda, L., ... Angelis, A. (2017). Effects of ranolazine in a model of doxorubicin induced left ventricle diastolic dysfunction. *British Journal of Pharmacology*, 174(21), 3696-3712. doi: 10.1111/bph.13791
- Carvalho, C., Santos, R., Cardoso, S., Correia, S., Oliveira, P., Santos, M., ... Moreira, P. (2009). Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current Medicinal Chemistry*, 16(25), 3267-3285. doi: 10.2174/092986709788803312.
- Casadey, R., Challier, C., Altamirano, M., Spesia, M., & Criado, S. (2021). Antioxidant and antimicrobial properties of tyrosol and derivative-compounds in the presence of vitamin B2. Assays of synergistic antioxidant effect with commercial food additives. *Food Chemistry*, 335, 127576. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127576
- Cellat, M., & Etyemez, M. (2022). Ratlarda Doksorubusin İle Oluşturulan Akut Kardiyotoksisite Üzerine Tyrosolün Etkinliğinin Araştırılması. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 38(3), 159,167. doi: 10.15312/EurasianJVetSci.2022.378
- Chandramohan, R., & Pari, L. (2016). Anti-inflammatory effects of tyrosol in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Journal of Functional Foods*, 27, 17-28. doi: 10.1016/j.jff.2016.08.043.
- Chang, C.Y., Huang, I.T., Shih, H.J., Chang, Y.Y., Kao, M.C., Shih, P.C., ... Huang C.J. (2019). Cluster of differentiation 14 and toll-like receptor 4 are involved in the anti-inflammatory effects of tyrosol. *Journal of Functional Foods*, 53, 93–104. doi: 10.1016/j.jff.2018.12.011
- Chatterjee, K., Zhang, J., Tao, R., Honbo, N., & Karline, JS. (2008). Vincristine attenuates doxorubicin cardiotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 373(4), 555–560. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.06.067
- Christidi, E., & Brunham, L. (2021). Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Disease*, 12(4), 339. doi: 10.1038/s41419-021-03614-x
- Clements, I.P., Davis, B.J., & Wiseman, G.A. (2002). Systolic and diastolic cardiac dysfunction early after the initiation of doxorubicin therapy: significance of gender and concurrent mediastinal radiation. *Nuclear Medicine Communications*, 23(6), 521-527. doi:10.1097/00006231-200206000-00003.

- Cummings, J., Anderson, L., Willmott, N., & Smyth J.F. (1991). The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. *European Journal of Cancer*, 27(5), 532-535. doi: 10.1016/0277-5379(91)90209-v.
- Çelebi, Ö., Diker, E., & Aydoğdu, S. (2008). Clinical importance of cardiac troponins. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 36(4), 269-277.
- Dasarı, S., & Tchounwou, P.B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-378. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
- Demir, F., Narin, F., Akgün, H., Üzüm, K., Saraymen, R., Baykan, A., ... Köklü, E. (2004). Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksosite üzerine melatoninin etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 47, 260-268.
- Demirkan, İ. (2013). Veteriner onkoloji. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*, 13(3-4), 51- 55.
- Dewapriya, P., Himaya, S.W.A., Li, Y., & Kim, S. (2013). Tyrosol exerts a protective effect against dopaminergic neuronal cell death in in vitro model of Parkinson's disease. *Food Chemistry*, 141(2), 1147-1157. doi :10.1016/j.foodchem.2013.04.004
- Dilek, İ. (2010). Kemoterapide Toksisite Değerlendirmesi. *XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi*, 63-70.
- Dinh, P., Paudel, D., Brochu, H., Popowski, K., Gracieux, M., Cores, J., ...Cheng, K. (2020). Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nature Communications*, 11(1), 1064. doi: 10.1038/s41467-020-14344-7
- Durmaz, T., Özdemir, Ö., & Bozkurt, E. (2009). Antrasiklin Kardiyotoksitesisi. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi*, 13(1), 25-34.
- Eguchi, H., Kimura, R., Onuma, S., Ito, A., Yu, Y., Yoshino, Y., ... Ikari, A. (2022). Elevation of Anticancer Drug Toxicity by Caffeine in Spheroid Model of Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells Mediated by Reduction in Claudin-2 and Nrf2 Expression. , *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15447. doi: 10.3390/ijms232415447
- El Shabrawy Abdo, M., Osman, A.S., Khorshid, O.A., El-Farouk, L.O., & Kamel, M.M. (2016). Comparative Study of the Protective Effect of Metformin and Sitagliptin against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics*, 6(3). doi: 10.4172/2167-065X.1000174
- Erdoğan, Z. (2010). Doksorubisin Kardiyotoksitesisinin Oluşumu Ve Önlenmesi. *IDUHeS*, 4(1), 1-15. doi:10.52538/iduhes.827754
- Erer, H., Kıran, M.M. (2019). *Veteriner Onkoloji*. (6. Baskı). Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş.
- Ersoy, O. (2012). Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 12(3), 129-135.
- Etem, A., Etem, E., Yıldırım, S.T., Ulutaş, G., & Ünal, S. (2011). CK-MB Kütle ve Aktivite Ölçüm Yöntemlerinin Akut Miyokard Enfarktüsü ve Sağlıklı Gruplarda Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 9(2), 53-59.
- Favreau-Lessard, A., Blaszyk, H., Jones, M., Sawyer, D., & Pinz, I.M. (2019). Systemic and cardiac susceptibility of immune compromised mice to doxorubicin. *Cardio-Oncology*, 5(2). doi: 10.1186/s40959-019-0037-6

- Ferasin, L., & Linney, C. (2019). Coughing in dogs: what is the evidence for and against a cardiac cough? *Journal of Small Animal Practice*, 60(3), 139-145. doi: 10.1111/jsap.12976
- Ferrans, V.J. (1978). Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treatment Reports*, 62(6), 955-961.
- Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, MF., ...Naghavi, M. (2013). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*, 1(4), 505-527. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
- Floyd, J., Mirza, I., Sachs, B., & Perry, M. (2006). Hepatotoxicity of chemotherapy. *Seminars in Oncology*, 33(1), 50-67. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.11.002.
- Freites-Martinez, A., Shapiro, J., Goldfarb, S., Nangia, J., Jimenez, J., Paus, R.,... Lacouture, M. (2019). Hair disorders in patients with cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(5), 1179-1196. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055.
- Goffart, S., Kleist-Retzow, J., & Wiesner, R. (2004). Regulation of mitochondrial proliferation in the heart: power-plant failure contributes to cardiac failure in hypertrophy. *Cardiovascular Research*, 64(2), 198-207. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.06.030
- Goorin, A. M., Chauvenet, A. R., Perez-Atayde, A. R., Cruz, J., McKone, R., & Lipshultz, S. E. (1990). Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *The Journal of pediatrics*, 116(1), 144-147. doi:10.1016/S0022-3476(05)81668-3
- Graff, Z., Giron, V., Miller, K., Pixtun, D., Alejos, A., & Luna-Fineman, S. (2023). Toxicity and feasibility of vincristine, etoposide, and carboplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in children with advanced retinoblastoma in Guatemala. *Pediatric Blood Cancer*, 70(7), e30392. doi: 10.1002/pbc.30392
- Habif, S. (2003). Cardiac Troponins. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 23, 74-80.
- Hagag, A., Shehaby, W., Abasy, A., & Mabrouk, M. (2019). Protective Role of Silymarin in Early Doxorubicin-induced Cardiac Dysfunction in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 19(2), 133-140. doi: 10.2174/1871526518666180803141827.
- Horenstein, M. S., Vander Heide, R.S., & L'Ecuyer, T.J. (2000). Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(1-2), 436-444. doi: 10.1006/mgme.2000.3043
- Hortobagyi, G.N. (1997). Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs*, 54(4), 1-7. doi: 10.2165/00003495-199700544-00003
- İpek, E. (2018). *Doksorubisin Kardiyotoksitesinin Önlenmesinde Dekszrazoksan ve Silimarin Etkinliğinin Karşılaştırılmalı Olarak Araştırılması*. [Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Erişim adresi: <http://hdl.handle.net/11607/3270>.
- Jačević ,V., Dragojević-Simić, V., Tatomirović, Z., Dobrić , S., Bokonjić, D., Kovačević, A., ... Kuča, K. (2018). The Efficacy of Amifostine against Multiple-Dose Doxorubicin-Induced Toxicity in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2370. doi: 10.3390/ijms19082370
- Jiménez-Pulido, I., Albert-Mari, M. A., Conde-Estevez, D., Jose-Ruiz, B., Gil-Lemus, M. A., Cercos-Lleti, A. C., ... Diaz- Carrasco, M.S. (2023).

- GEDEFO-SEFH management of antineoplastic extravasations survey results. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 9, 10781552231167873. doi: 10.1177/10781552231167873.
- Johnson, I.S., Armstrong, J.G., Gorman, M., & Burnett, J.P. (1963). The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents. *Cancer Research*, 1390-1427.
- Kaldır, H., Tatlı, E., Turgut, B., & Vural, Ö. (2002). Doksorubisin'e Bağlı Kardiyotoksisite. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*, 15(6), 416-421. doi: 10.31467/uluaricilik.770477
- Keefe, D.L. (2001). Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Seminars in Oncology*, 28, 2-7.
- Kelleni, M. T., Amin, E.F., & Abdelrahman, A.M. (2015). Effect of Metformin and Sitagliptin on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Impact of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Journal of Toxicology*, 424813. doi: 10.1155/2015/424813
- Keskin Yıldırım, Z., Karabağ, K., & Büyükavcı, M. (2012). Vinkristine Bağlı Parsiyel İntestinal Obstrüksiyon Tedavisinde Pridostigmin ve Pridoksin Kullanımı: Vaka Sunumu. *Çocuk Dergisi 2012*, 12(1), 47-49. doi:10.5222/j.child.2012.047
- Khodaei, M., Mehri, S., Pour, S.R., Mahdavi, S., Yarmohammadi, F., Hayes, A.W., ... Karimi, G. (2022). The protective effect of chemical and natural compounds against vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(8), 907-919. doi: 10.1007/s00210-022-02254-y
- Kısmet, E. (2000). *Dokсорubisine Bağlı Kardiyak Toksisitenin Belirlenmesinde Serum Kardiyak Troponin T'nin Değeri*. [Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi].
- Kim, C., Nam, S.W., Choi, D.Y., Choi, J.H. , Park, E.S., Jhoo, W.K., ... Kim, H.C. (1997). A new antithrombotic agent, aspalatone, attenuated cardiotoxicity induced by doxorubicin in the mouse; possible involvement of antioxidant mechanism. *Life Sciences*, 60(4-5), 75-82. doi: 10.1016/s0024-3205(96)00637-6.
- Kulkarni, T., Willoughby, J., Lara, M., Kim, Y., Ramachandran, R., Alexander, C., ... Andrade, J. (2016). A Bundled Care Approach to Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Improves Transplant-Free Survival. *Respiratory Medicine*, 115, 33- 38. doi: 10.1016/j.rmed.2016.04.010
- Kumral, A., Giriş, M., & Tekkeşin, M. (2015). Effect of olive leaf extract treatment on doxorubicin-induced cardiac, hepatic and renal toxicity in rats. *The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, 22 (2). 117-23. doi: 10.1016/j.pathophys.2015.04.002. doi: 10.1016/j.pathophys.2015.04.002
- Küçükercan, İ., Çakır, Ö., Tokdemir, G., Baloğlu, G., & Orçun, A. (2003). Akut Miyokard Enfarktüsülü Ve Sağlıklı Olgularda Ck-Mb Aktivite Ve Kütle Ölçümü Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 14(1), 27-29.
- Lee, H., Im, S.W., Jung, C.H., Jang, Y.J., Ha, T.Y., & Ahn, J. (2016). Tyrosol, an olive oil polyphenol, inhibits ER stress-induced apoptosis in pancreatic beta-cell through JNK signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 469, 748-752. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.036.

- Liao, D., Zhang, C., Liu, N., Cao, L., Wang, C., Feng, Q., Yao, D., ... Jiang, P. (2020). Involvement of neurotrophic signaling in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(2), 1129–1135. doi: 10.3892/etm.2019.8276
- Lipshultz, S.E., Colan, S.D., Gelber, R.D., Perez-Atayde, A. R., Sallan, S.E., & Sanders, S.P. (1991). Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England Journal of Medicine*, 324, 808-823. doi: 10.1056/NEJM199103213241205.
- Liu, D., Huang, S., Sun, J., Zhang, H., Cai, Q., Gao, C., ... Zeng, L. (2022). Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Military Medical Research*, 9(1), 56. doi: 10.1186/s40779-022-00422-y
- Liu, X. (2003). *Protection of Pifithrin- α and Melatonin Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity*. [Doctor's Degree Thesis, East Tennessee State University Biomedical Science]
- Luu, A.Z., Chowdhury, B., Al-Omran, M., Teoh, H., Hess, D., & Verma, S. (2018). Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopath. *JACC: Basic to Translational Science*, 3(6), 861-870. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.06.005
- Markovic, A.K., Toric, J., Barbaric, M., & Brala, C.J. (2019). Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*, 24(10), 2001. doi: 10.3390/molecules24102001.
- Martino, E., Casamassima, G., Castiglione, S., Cellupica, E., Pantalone, S., Papagni, F., ... Collina, S. (2018). Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(17), 2816-2826. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.06.044
- Mauro, C., Capone, V., Cocchia, R., Cademartiri, F., Riccardi, F., Arcopinto, M., ... Salzano, A. (2023). Cardiovascular Side Effects of Anthracyclines and HER2 Inhibitors among Patients with Breast Cancer: A Multidisciplinary Stepwise Approach for Prevention, Early Detection, and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 12(6), 2121. doi: 10.3390/jcm12062121
- Mechi, D., Baccouri, B., Vertedor, D.M., & Abaza, L. (2023). Bioavailability of Phenolic Compounds in Californian-Style Table Olives with Tunisian Aqueous Olive Leaf Extracts. *Molecules*, 28(2), 707. doi: 10.3390/molecules28020707.
- Menezes, R.C.R., Peres, K.K., Costa-Valle, M.T., Faccioli, L.S., Dallegrave, E., Garavaglia, J., ... Bosco, S.M. (2022). Oral administration of oleuropein and olive leaf extract has cardioprotective effects in rodents: A systematic review. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 41(2), 167-175. doi: 10.1016/j.repc.2021.05.011.
- Meregalli, C., Fumagalli, G., Alberti, P., Canta, A., Chiorazzi, A., Monza, L., ... Marmioli, P. (2020). Neurofilament light chain: a specific serum biomarker of axonal damage severity in rat models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Archives of Toxicology*, 94(7), 2517-2522. doi: 10.1007/s00204-020-02755-w
- Meyer, K.C., Danoff, S. K., Lancaster, L. H., & Nathan, S.D. (2015). Management of idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly patient: Addressing key questions. *Chest*, 148(1), 242-252. doi: 10.1378/chest.14-2475

- Minotti, G., Mancuso, C., Frustaci, A., Mordente, A., Santini, S.A., Calafiore, A.M., ... Gentiloni, N. (1996). Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin. Pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity. *Journal of Clinical Investigation*, 98(3), 650-661. doi: 10.1172/JCI118836
- Mo, R., Jiang, T., Sun, W., & Gu, Z. (2015). ATP-responsive DNA-graphene hybrid nanoaggregates for anticancer drug delivery. *Biomaterials*, 50, 67-74. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.053.
- Mohammadgholi, A., Rabbani-Chadegani, A., & Fallah, S. (2013). Mechanism of the interaction of plant alkaloid vincristine with DNA and chromatin: spectroscopic study. *DNA and Cell Biology*, 32(5), 228-235. doi: 10.1089/dna.2012.1886
- Mohammed, H.S., Hosny, E.N., Khadrawy, Y.A., Magdy, M., Attia, Y.S., Sayed, O.A., ... AbdElal, M. (2020). Protective effect of curcumin nanoparticles against cardiotoxicity induced by doxorubicin in rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(5), 165665. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165665.
- Mojarad-Jabali, S., Farshbaf, M., Hemmati, S., Sarfraz, M., Motasadizadeh, H., Mojarrad, J., ... Valizadeh, H. (2022). Comparison of three synthetic transferrin mimetic small peptides to promote the blood-brain barrier penetration of vincristine liposomes for improved glioma targeted therapy. *International Journal of Pharmacology*, 613, 121395. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121395
- Nara, K., Taguchi, A., Yamamoto, T., Tsuruga, T., Tojima, Y., Miyamoto, Y., ... Osuga, Y. (2023). Efficacy of regional cooling + oral dexamethasone for primary prevention of hand-foot syndrome associated with pegylated liposomal doxorubicin. *Support Care Cancer*, 31(5), 283. doi: 10.1007/s00520-023-07718-2
- Narin, F., Demir, F., Akgün, H., Baykan, A., Üzüm, K., Kuzugüden, S., ... Köklü, E. (2004). Doksorubisin ile Oluşturulmuş Deneysel Kardiyotoksisite ve Kardiyotoksisite Üzerine Pentoksifilin Etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 32(5), 279-287.
- Nazir, H., Alfutaisi, A., Zacharia, M., Elshinawy, M., Mevada, S., Alrawas, A., ... Wali, Y. (2017). Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. *Pediatric Blood Cancer*, 64(12). doi: 10.1002/psc.26677.
- Noble, R.L., Beer, C.T., & Cutts, J.H. (1958). Role of chance observations in chemotherapy: Vinca rosea. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 76(3), 882-894. doi: 10.1111/j.1749-6632.1958.tb54906.x
- Noyan, A. (1993). *Fizyoloji (8. Baskı)* Ankara: Meteksan A.Ş.
- O'Connell, J.L., Romano, M., Pulici, E., Carvalho, E., Souza, F., Tanaka, D., ... Simoes, M. (2017). Short-term and long-term models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats: A comparison of functional and histopathological changes. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(4), 213-219. doi: 10.1016/j.etp.2017.01.004
- Osipenko, A.N., Plotnikova, T.M., Chernysheva, G.A., & Smolyakova, V.I. (2017). The mechanisms of neuroprotective action of p-tyrosol after the global

- cerebral ischemia in rats. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny*, 16, 65-72. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-65-72
- Oun, R., Moussa, Y., & Wheate, N. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(23), 7848. doi: 10.1039/C8DT00838H
- Owumi, S.E., Lewu, D.O., Arunsi, U.O., & Oyelere, A.K. (2021). Luteolin attenuates doxorubicin-induced derangements of liver and kidney by reducing oxidative and inflammatory stress to suppress apoptosis. *Human & Experimental Toxicology*, 40(10), 1656-1672. doi: 10.1177/09603271211006171.
- Padmanaban P.D., Jayaraman, D., Shanmugam, S.G., & Geminiganesan, S. (2022). Nephrotic Syndrome and Hodgkins Lymphoma - an Unusual Association. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 33(3), 262-267.
- Panda, S., Kar, A., & Ramamurthy, V. (2014). Cardioprotective effect of vincristine on isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *European Journal of Pharmacology*, 723, 451-458. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.049
- Pandy, J.G., Franco, P.I., & Li, R.K. (2022). Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*, 30(11), 8655-8666. doi: 10.1007/s00520-022-07175-3
- Pannu, V., Rida, P.C.G., Ogden, A., Clewley, R., Cheng, A, Karna, P., ...Aneja, J. (2012). Induction of robust de novo centrosome amplification, high-grade spindle multipolarity and metaphase catastrophe: a novel chemotherapeutic approach. *Cell Death Disease*, 3(7), e346. doi: 10.1038/cddis.2012.82
- Park, H.J., Kim, Y.H., Koh, H.J., Park, C.S., Kang, S., Choi, J.,... Moon, D.E. (2012). Analgesic Effects of Dexmedetomidine in Vincristine-Evoked Painful Neuropathic Rats. *Journal of Korean Medical Science*, 27, 1411-1417. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1411
- Parmley, W.W., Tyberg, J.V., & Glantz, S.A. (1977). Cardiac Dynamics. *Annual Review of Physiology*, 39, 277-299. doi: 10.1146/annurev.ph.39.030177.001425.
- Pellacani, C., & Eleftheriou, G. (2020). Neurotoxicity of antineoplastic drugs: Mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies. *Advances in Medical Sciences*, 65(2), 265-285. doi: 10.1016/j.advms.2020.04.001
- Pereira, P.P., Filho, M.N., Moreira, T., Malvino, L.D.S., Araujo, L B., Pedroso, R., ... Ribeiro, M.A. (2022). Hand-foot syndrome and nail disorders secondary to treatment with paclitaxel: Is there a relationship with the presence of fungi? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 28(8), 1798-1806. doi: 10.1177/10781552211043752
- Perona, J., Cabello-Moruno, R., & Ruiz-Gutierrez, V. (2006). The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(7), 429- 445. doi:10.1016/j.jnutbio.2005.11.007
- Pınar, L. (2010). *Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgiler*, Ankara: Efil Yayinevi.
- Pipicz, M., Demján, V., Sárközy, M., & Csont, T. (2018). Effects of Cardiovascular Risk Factors on Cardiac STAT3. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3572. doi: 10.3390/ijms19113572.
- Plotnikov, M.B., Aliev, O., Sidekhmenova, A., Shamanaev, A.Y., Anishchenko, A.M., Fomina T., ..., Arkhipov A.M. (2018). Effect of p-tyrosol on

- hemorheological parameters and cerebral capillary network in young spontaneously hypertensive rats. *Microvascular Research*, 119, 91–97. doi: 10.1016/j.mvr.2018.04.005.
- Priore, P., Siculella, L., & Gnani, G.V. (2014). Extra virgin olive oil phenols down-regulate lipid synthesis in primary-cultured rat-hepatocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25, 683-691. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.01.009.
- Prudowsky, Z., Schafer, E., Brackett, J., Herbison, A., & Shapiro, M. (2023). Sinusoidal Obstruction Syndrome of the Liver Associated With 6-Mercaptopurine During Maintenance in a Child With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 45(1), e121-e123. doi: 10.1097/MPH.0000000000002536
- Psaltopoulou, T., Kostis, R., Haidopoulos, D., Dimopoulos, M., & Panagiotakos, D. (2011). Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids in Health and Disease*, 10, 127. doi: 10.1186/1476-511X-10-127.
- Puel, C., Mardon, J., Agalias, A., Davicco, M.J., Lebecque, P., Mazur, A., ... Coxam, V. (2008). Major phenolic compounds in olive oil modulate bone loss in an ovariectomy/inflammation experimental model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 9417-9422. doi: 10.1021/jf801794q.
- Renu, K., VG, A., PB, T. P., & Arunachalam, S. (2018). Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *European Journal of Pharmacology*, 818, 241-253. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043
- Rodríguez-Morató, J., Borona, t A., Kotronoulas, A., Pujadas, M., Pastor, A., Olesti, E., & Farré M., (2016). Metabolic disposition and biological significance of simple phenols of dietary origin: Hydroxytyrosol and tyrosol. *Drug Metabolism Reviews*, 48,218-236. doi: 10.1080/03602532.2016.1179754.
- Saad, S.Y., Najjar, T.A., & Al-Rikabi, A.C. (2001). The preventive role of deferoxamine against acute doxorubicin-induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats. *Pharmacological Research*, 43(3), 211-218. doi:10.1006/phrs.2000.0769.
- Samuel, S., Thirunavukkarasu, M., Penumathsa, S.V., Paul, D., & Maulik, N. (2008). Akt/FOXO3a/SIRT1 Mediated Cardioprotection by n-Tyrosol against Ischemic Stress in Rat In vivo model of Myocardial Infarction: Switching Gears towards Survival and Longevity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(20), 9692– 9698. doi: 10.1021/jf802050h
- Sato, K., Mihara, Y., Kanai, K., Yamashita, Y., Kimura, Y., & Itoh, N. (2016). Relative potency of tyrosol in the treatment of endotoxin-induced uveitis in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(10), 1631–1634. doi: 10.1292/jvms.16-0254
- Sawyer, D.B., Peng, X., Chen, B., Pentassuglia, L., & Lim, C.C. (2010). Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53(2), 105-113. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.007
- Schiller, G.J., Damon, L.E., Coutre, S.E., Hsu, P., Bhat, G., & Douer, D. (2018). High-Dose Vincristine Sulfate Liposome Injection, for Advanced, Relapsed, or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in an Adolescent and Young Adult Subgroup of a Phase 2 Clinical

- Trial. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 7(5), 546-552. doi: 10.1200/jco.2012.46.2309
- Schirone, L., D'Ambrosio, L., Forte, M., Genovese, R., Schiavon, S., Spinosa, G., ... Sciarretta, S. (2022). Mitochondria and Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: A Complex Interplay. *Cells*, 11(13), 2000. doi: 10.3390/cells11132000
- Segev, A., Itelman, E., Avaky, C., Negru, L., Saltzman, G., Grupper, A., ... , Segal, G. (2020). Low ALT Levels Associated with Poor Outcomes in 8700 Hospitalized Heart Failure Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3185. doi:10.3390/jcm9103185
- Selim, M., Kassem, A.B., El-Bassiouny, N.A., Salahuddin, A., El-Ela, R., & Hamza, M. (2023). Polymorphic renal transporters and cisplatin's toxicity in urinary bladder cancer patients: current perspectives and future directions. *Medical Oncology*, 40(2), 80. doi: 10.1007/s12032-022-01928-0
- Serbest, K., & Eldoğan, O. (2014). İskelet Kaslarının Yapısı ve Biyomekaniği. *Journal of Engineering and Science*, 2(3), 41-51. doi:10.5505/apjes.2014.70299
- Shan, K., Lincoff, A. M., & Young, J. B. (1997). Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Annals of Internal Medicine*, 125(1), 47-58. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00008.
- Shibata, Y., Taogoshi, T., & Matsuo, H. (2023). Extravasation of Noncytotoxic Agents: Skin Injury and Risk Classification. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 46(6), 746-755. doi: 10.1248/bpb.b22-00850.
- Silva E.F., Bazoni, R.F., Ramos, E.B., & Rocha, M.S. (2017). DNA-doxorubicin interaction: New insights and peculiarities. *Biopolymers*, 107(3). doi: 10.1002/bip.22998.
- Simunek, T., Sterba, M., Popelova, O., Adamcova, M., Hrdina, R., & Gersl, V. (2009). Anthracycline induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*, 61, 154– 171. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.
- Singal, P.K., Iliskovic, N., Li, T., & Kumar, D. (1997). Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *The FASEB Journal*, 11(12), 931- 936. doi: 10.1096/fasebj.11.12.9337145.
- Songbo, M., Lang, H., Xinyong, C., Bin, X., Ping, Z., & Liang, S. (2019). Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology Letters*, 307, 41-48. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013
- Steinherz, L.J., Steinherz, P.G., & Tan, C. (1995). Cardiac Failure and Dysrhythmias 6–19 Years After Anthracycline Therapy: A Series of 15 Patients. *Medical and Pediatric Oncology*, 24(6), 352-361. doi: 0.1002/mpo.2950240604
- Subburaman, S., Ganesan, K., & Ramachandran, M. (2014). Protective role of naringenin against doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model: histopathology and mRNA expression profile studies. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 33(4), 363-376. doi: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2014010625.
- Sun, L., Wang, H., Xu, D., Yu, S., Zhang, L., & Li, X. (2022). Lapatinib induces mitochondrial dysfunction to enhance oxidative stress and ferroptosis in doxorubicin-induced cardiomyocytes via inhibition of PI3K/AKT signaling

- pathway. *Bioengineered*, 13(1), 48-60. doi: 10.1080/21655979.2021.2004980
- Takamizawa, S., Katsuya, Y., Chen, Y., Mizuno, T., Koyama, T., Sudo, K., ... Suzuki, S. (2023). Ocular toxicity of investigational anti-cancer drugs in early phase clinical trials. *Investigational New Drugs*, 41(1), 173-181. doi: 10.1007/s10637-022-01321-8.
- Toksvang, L.N., Lee, S., Yang, J., & Schmiegelow, K. (2022). Maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: basic science and clinical translations. *Leukemia*, 36(7), 1749-1758. doi: 10.1038/s41375-022-01591-4
- Tomczyk, M.M., Cheung, K., Xiang, B., Tamanna, N., Teixeira, A., Agarwal, P., ... Dolinsky, V. (2022). Mitochondrial Sirtuin-3 (SIRT3) Prevents Doxorubicin-Induced Dilated Cardiomyopathy by Modulating Protein Acetylation and Oxidative Stress. *Circulation: Heart Failure*, (5), e008547. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008547.
- Triarico, S., Romano, A., Attina, G., Capozza, M.A., Maurizi, P., Mastrangelo, S., ... Ruggiero, A. (2021). Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4112. doi: 10.3390/ijms22084112.
- Utari, A.U., Djabir, Y.Y., & Palinggi, B.P. (2022). 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), 138-144. doi: 10.4274/tjps.galenos.2021.37998.
- Van Dalen, E.C., Caron, H.N., Dickinson, H.O., & Kremer L.C.M. (2008). Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 16(2), CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
- Van Vleet, J. F., & Ferrans, V. J. (1980). Evaluation of vitamin E and selenium protection against chronic adriamycin toxicity in rabbits. *Cancer Research and Treatment*, 64(2-3), 315-317.
- Von Hoff, D. D., Rozenzweig, M., & Piccart, M. (1982,). The cardiotoxicity of anticancer agents. *In Seminars in oncology*, 9(1), 23-33.
- Voorhorst, M.J., Maarseveen, E.M., Lankveld, A., & Teske, E. (2014). Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs*, 25(10), 1211-1214. doi: 10.1097/CAD.0000000000000162
- Vroon, D., Israili, Z., Walker, H.K., Hall, W.D., & Hurst, J.W. (1990). *Alkaline Phosphatase and Gamma Glutamyltransferase. In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition.* Boston: Butterworths, Chapter 100.
- Walters, D., & Kleeberger, S. (2008). Mouse Models of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Current Protocols in Pharmacology*, 5(5), 46. doi: 10.1002/0471141755.ph0546s40
- Wu, L., Wang, L, Du, Y., Zhang, Y., & Ren, J. (2023). Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44(1), 34-49. doi: 10.1016/j.tips.2022.10.003

- Yalçın, A., Türk, A., Aydın, H., Yılmaz, E., Çelik, İ., & Üçkardeş, F. (2020). Effects of vitamin D on doxorubicin-induced lung injury and TRPM2 immunoreactivity in rats. *Journal of Surgery and Medicine*, 4(12), 1236-1239. doi: 10.28982/josam.842133
- Yang, H., Xu, L., Guan, S., Hao, X., Ge, Z., Tong, F., ... Wang, S. (2022). Neoadjuvant docetaxel and capecitabine (TX) versus docetaxel and epirubicin (TE) for locally advanced or early her2-negative breast cancer: an open-label, randomized, multi-center, phase II Trial. *BMC Cancer*, 22(1), 1357. doi: 10.1186/s12885-022-10439-0.
- Yöntem, M., Erdoğan, B.S., Akdoğan, M., & Kaleli, S. (2017). Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Kardiyak Markörlerin Önemi. *Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 11-17. doi: 10.26453/otjhs.357230
- Zhang, G., Yang, X., Su, X., An, N., Yang, F., Li, X., ... Xing, Y. (2022). Understanding the Protective Role of Exosomes in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 12, 2022:2852251. doi: 10.1155/2022/2852251
- Zhang, J., Ye, Z., Tew, K., & Townsend, D. (2021). Cisplatin chemotherapy and renal function. *Advances in Cancer Research*, 152, 305-327. doi: 10.1016/bs.acr.2021.03.008
- Zhang, K., & Xu, Y. (2020). Suppressing BRD4 exhibits protective effects against vincristine-induced peripheral neuropathy by alleviating inflammation and oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 532(2), 271-279. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.142
- Zhang, X., Zhu, Y., Dong, S., Zhang, A., Lu, Y., Li, Y., ... Zhang, J. (2019). Role of oxidative stress in cardiotoxicity of antineoplastic drugs. *Life Sciences*, 232, 116526. doi: 10.1016/j.lfs.2019.06.001
- Zhong, J., Mao, W., Shi, R., Jiang, P., Wang, Q., Zhu, R., ... Ma, Y. (2014). Pharmacokinetics of liposomal- encapsulated and un-encapsulated vincristine after injection of liposomal vincristine sulfate in beagle dogs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 73(3), 459-466. doi: 10.1007/s00280-013-2369-5
- Zhou, Y., Wu, J., Sheng, R., Li, M., Wang, Y., Han, R., ... Qin, Z. (2018). Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Inhibits MPTP Induced Neuroinflammation and Neurotoxicity. *Neuroscience*, 391, 140-153. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.08.032
- Zhu, F., Gao, J., Zeng, F., Lai, Y., Ruan, X., & Deng, G. (2022). Hyperoside protects against cyclophosphamide induced ovarian damage and reduced fertility by suppressing HIF-1 α /BNIP3-mediated autophagy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 156, 113743. doi: 10.1016/j.biopha.2022
- Zilinyi, R., Czompa, A., Czeglédi, A., Gajtko, A., Pituk, D., Lekli, I., ... Tosaki, A. (2018). The Cardioprotective Effect of Metformin in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Role of Autophagy. *Molecules*, 23(5), 1184. doi: 10.3390/molecules23051184.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

- ± : Artı-eksi işareti
+ : Artı işareti
- : Eksi işareti
> : Büyüktür
< : Küçüktür
%: Yüzde işareti
& : Ve işareti
α : Alfa
β : Beta
γ : Gama
/ : Taksim

KISALTMALAR

- ROS:** Reaktif Oksijen Türleri
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
NAD(P)H: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz
ICRF-187: Deksraksozan
cTnI: Kardiyak Troponin I
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
TNNT2 : Kalp kası troponin T
MÖ: Milattan Önce
BCNU: Karmustin
EKG: Elektrokardiyografi
VOD: Venö Oklüziv Hastalık
LPS: Lipopolisakkaritler
CD14: Başkalaşım Kümesi 14
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ATP: Adenozin Trifosfat
MPP+: 1-metil-4-fenilpridinyum
ADP: Adenozin Difosfat
CK-MB: Kreatin Kinaz-Miyokard Bandı
LDH: Laktat Dehidrojenaz
NO: Nitrik Oksit
MDA: Malondialdehit
GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz
SOD: Süperoksit Dismutaz
SpO₂ : Oksijen Saturasyonu
mg/kg: Miligram/Kilogram
mg/m²: Miligram/Metrekare
µg/kg: Mikrogram/Kilogram
qPCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

K: Kontrol Grubu
D: Doksorubisin Grubu
V: Vinkristin Grubu
T: Tyrosol (Zeytin Yaprağı Ekstratı 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) Grubu
D+V: Doksorubisin+Vinkristin Grubu
D+T: Doksorubisin+Tyrosol (Zeytin Yaprağı Ekstratı 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) Grubu
D+V+T: Doksorubisin+Vinkristin+Tyrosol (Zeytin Yaprağı Ekstratı 2-(4-Hydroxyphenyl) ethanol) Grubu
µL: Mikrolitre
ng/mL: Nanogram/ Mililitre
GGT: Gama Glutamil Transferaz
EVOO: Sızma Zeytinyağı
VCO: Saf Hindistancevizi Yağı

8. EKLER

EK-1


T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/65
Konu: Araştırma Projeniz

05.05.2020

Sayın Prof. Dr. Ayşe TOPAL

Yürütücüsü olduğunuz “Sıçanlarda doksorubisine bağlı kardiyotoksisite üzerine Vinkristin ve zeytin yaprağı ekstrasının (Tyrosol) serum biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin karşılaştırılması” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 05.05.2020 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Sıçanlarda dokсорubisine bağlı kardiyotoksisite üzerine Vinkristin ve zeytin yaprağı ekstratının (Tyrosol) serum biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin karşılaştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Ayşe TOPAL BUU Veteriner Fakültesi Cerrahi AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doç. Dr. Ahmet AKKOÇ Dok. Öğr. Özge PAMUKÇULAR
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Özge PAMUKÇULAR'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.06.2020 – 01.06.2021
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	36 Adet Dişi Sıçan

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	06.03.2020

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020 - 05 / 06	Tarih : 05.05.2020
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişim başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi. 	

ETİK KURUL BİLGİLERİ**ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	Ret		Düşünceler
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr. Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye Işıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

9. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başlamama vesile olan, beni yönlendiren ve tüm süreç içerisinde desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmamda büyük özveride bulunan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Ayşe Topal'a teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca tez çalışmamın olguların patolojik verilerinin ve qPCR analizinde bize çok destek olan Prof. Dr. Ahmet Akkoç ve Dokt. Öğr Ezgi Yumuşak'a, manevi desteklerinden dolayı Prof. Dr. Nihal Yaşar Gül Satar'a, tezimin istatistiksel verilerin analizlerini yaparak yardımını tüm süreçte bizden esirgemeyen Dr. E. Melih Uçkan'a, teşekkür ederim. Eğitimim süresince mesleki katkıları olan Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi emeği çok olan, hayatımın her anında, her koşulda beni destekleyen, sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama, abime ve eşim Vet. Hek. Serhat Ateş'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu tez çalışmasının [REDACTED] yapılabilmesi için maddi destek sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

