

# Doksorubisin'e Bağlı Kardiyotoksisite

## DOXORUBICIN INDUCED CARDIOTOXICITY

H. Mesut KALDIR\*, Dr. Ersan TATLI\*\*, Burhan TURGUT\*\*\*, Özden VURAL\*\*\*\*

\* Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

\*\* Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

\*\*\* Uz.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

\*\*\*\* Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, EDİRNE

### Özet

Doksorubisin, antitümör antibiyotikler içinde en önemli antineoplastik ilaçtır. Ancak etki mekanizması aynı zamanda doksorubisin'in toksisite mekanizmasına da neden olmaktadır. En önemli yan etki kardiyotoksisitedir ancak, bu yan etki kısmen değiştirilebilir bir sonuçtur. Günümüzde kardiyotoksisiteyi geciktirmek için bazı korunma yöntemleri denenmektedir. Bu amaçla endojen ve eksojen antioksidanlar incelenmesi gereken bir tedavi protokolu olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Doksorubisin, Kardiyotoksisite

T Klin Kardiyoloji 2002, 15:416-421

### Summary

Doxorubicin is the most important antineoplastic drug in the antitumor antibiotics. But its effects cause the toxicity of doxorubicin at the same time. The most important side effect is the cardiotoxicity and this side effect is the invariable result. Recently, some protecting methods are trying for the delay of this side effect. Because of this endogen and the exogen antioxidants are should be investigation for the therapy protocol.

**Key Words:** Doxorubicin, Cardiotoxicity

T Klin J Cardiol 2002, 15:416-421

Antineoplastik ilaçlar içerisinde antitümör antibiyotikler önemli bir yer tutar. Bunlar içerisinde antrasiklinler etkileri bakımından oldukça önemli bir konuma sahiptir. Doksorubisin ve Daunorubisin streptomycetes'lerden elde edilen antitümör antibiyotiklerdir. 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 antitümör ilaçtır. Biyolojik ve biyokimyasal etkileri çeşitlidir. Bunlar;

1- Fe<sup>2</sup> (Demir) başta olmak üzere +2 değerli kationların şelasyonu ile oksijen radikalleri ve süperoksit oluşumuna neden olmak,

2- Kinon-hidroksikinon fonksiyonel grubunun siklik oksidasyon-redüksiyonu,

3- DNA çift sarmalları arasında interkalasyon oluşturmaktır.

Bu etki mekanizmaları aynı zamanda ilacın toksisite nedenlerini oluşturur. Yazımızda

doksorubisin'in en önemli yan etkisi olan kardiyotoksisitesi üzerinde durulacak ve bu etkiden korunmanın yolları açıklanmaya çalışılacaktır.

### Risk Faktörleri

Doksorubisin'in kardiyotoksisitesi genel olarak iki farklı tablo ile ortaya çıkar. Birincisi hastalarda progresif kalp yetersizliği ve aritmilere yol açan akut miyokardit-perikardit sendromu; ikincisi ise doksorubisin'in kümülatif dozuna bağlı olarak ortaya çıkan ilerleyici miyokardiyal fonksiyon kaybıdır. İlk tablo doksorubisin'in 1-3. dozları arasında ve uygulanan doz sonrası 7-14. gün içerisinde ani ölüm ile ortaya çıkabilir. Kümülatif doza bağlı miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ise uygulanan toplam doz ile doğru orantılı olarak artmaktadır (1). Hastalarda farklı tolerabilite düzeyleri bulunmakla birlikte bazı risk faktörleri kardiyotoksisitenin oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (Tablo 1). Sonuç olarak doksorubisine bağlı kardiyomiyopati (DBKMP) ve konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişmektedir.

**Tablo 1.** Doksorubisin bağımlı kardiyomiyopati için risk faktörleri (14,15,36,38-44)

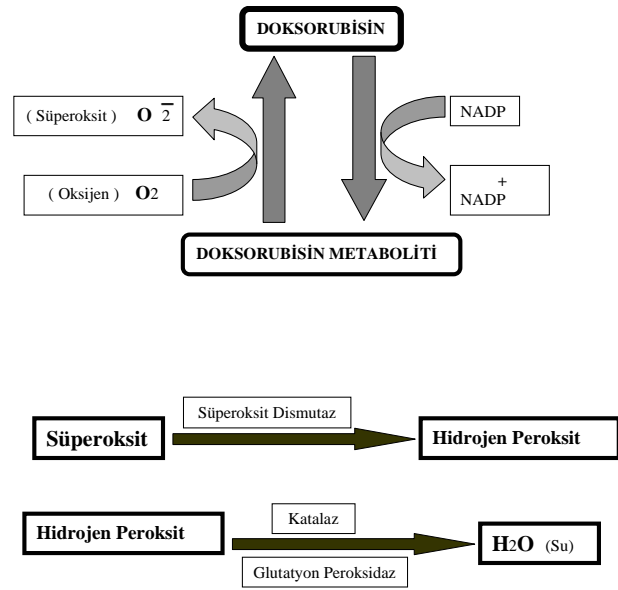
RİSK FAKTÖRLERİ	ÇALIŞMALAR
Yaş > 70	Von Hoff ve Ark. , Bristow
Kombinasyon Terapisi	Von Hoff ve Ark.,Praga ve Ark., Minow
Mediastinal Radyoterapi (Önce veya Birlikte)	Bristow, Minow, Gilladoga, Billingham, .....
Öncül Kardiyak Hastalık (Valvüler, Koroner, Miyokardiyal)	Bristow, Praga ve Ark.
Hipertansiyon	Bristow, Minow ve Ark.
Karaciğer Hastalığı	Benjamin
Hipertermi (Tüm vücut)	Kim ve Ark.

### Kardiyak Toksikite Mekanizması

Uzun dönem doksorubisin tedavisinin en ciddi yan etkisi DBKMP ve sonrasında KKY gelişmesidir. Bazı hastalarda DBKMP, tedavi sonrası 4-20 yıl içerisinde gelişmiştir (2). Yapılan çalışmalar doksorubisin kümülatif dozu 500-550 mg/m<sup>2</sup> olan hastalarda DBKMP ve KKY'nin yaşamlarının bir bölümünde geliştiğini göstermiştir (3,4). DBKMP'nin mekanizması tam olarak açık değildir (5,6). Fakat birçok bulgu serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin hücrel zedelenmeye yol açtığını göstermektedir (7). Artmış oksidatif stres miyokarda subzellüler değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler yavaş miyofibril kaybı ile miyokardiyal hücre vakuolizasyonudur ve DBKMP için tipiktir.

Doksorubisin tedavisi serbest radikallerin temizlenmesini sağlayan endojen antioksidan yanıtın azalmasıyla birliktelik gösterir (8,9). Böylece oksidatif stres artar ve DBKMP ile KKY oluşumu için uygun ortam belirmiş olur (10). Bu etkinin biyokimyasal mekanizması ise genel olarak şöyle açıklanabilir;

Redüktazlar; antrasiklinleri, etkileri aynı serbest radikallerine ayrabilen enzimlerdir (11). Bu enzim grupları sitokrom P450 redüktaz, ksantin oksidaz ve mitokondriyal NADH oksidaz gibi enzimlerden oluşur. Kardiyak doku bu enzimlerden zengin ve serbest radikallerin kardiyak sitozol ve mitokondriyal fraksiyonlarında oluşumunun belirgin olduğu bir yapıdır (12,13). Sonuç olarak doksorubisin bu enzimler aracılığı ile redüksiyona uğrarken ortaya çıkan serbest elektron transferi sırasında süperoksit oluşumu gerçekleşir ve ortamda oksidatif stres artarak miyokardiyal hücrel zedelenme başlar (Şekil 1).

**Şekil 1.** Doksorubisin'in redüksiyon ve detoksifikasyon yolu.

### Tanı Kriterleri

Genel olarak DBKMP tanı yöntemleri Tablo-2'de özetlenmiştir. Fizik muayene ve EKG monitörizasyonu sadece tanıyı desteklemekte faydalı yöntemler olarak kullanılır (3). Bu yüzden KKY'nin bulguları olan solunum sıkıntısı, plevral efüzyon, pulmoner raller, gallop ritmi, taşikardi, juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali gibi genel patolojik bulgular DBKMP ve KKY'ye spesifik değildir. Doksorubisin tedavisi alan hastalarda yeni başlayan gallop ritmi ve juguler venöz dolgunluk KKY komplikasyonlarının gelişimi açısından gözönüne alınmalıdır. En sık görülen EKG değişikliği sinüs taşikardisidir ve reversibl bir değişikliktir (14-16). Uzamış doksorubisin kardiyotoksitesinde ise T dalgası düzleşmesi, uzamış QT intervali ve yaygın R dalgasında

**Tablo 2.** Doksorubisin'e bağlı kardiyomiyopati'nin tanısal prosedürleri.

TANISAL PROSEDÜRLER	KARAKTERİSTİK
Fizik Muayene & Anamnez	Spesivite (↓)
EKG(Aritmi,QT uzaması,R kaybı,.....)	Spesivite (↓)
Seri EKO & Radyonüklid inceleme(EF ↓)	Güvenilirlik(↑) ve Kolay ulaşılabilirlik
Antimyosin Antikorları ile Anjiokardiografi	Hücre nekrozu için yüksek spesivite
M.I.B.G ile Anjiokardiografi	Miyokard.nöral bütünlük için spesivite (↑)
Endomiyokardiyal biopsi	Güvenilirlik en yüksek ama ulaşılabilirlik (↓)

amplitüd kaybı görülür (15). Seri ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyon (EF) ölçümleri DBKMP'de sensitif, noninvaziv ve ucuz bir yoldur (17,18). Ayrıca radyonüklid ventrikülografi ile EF çalışmaları yapılabilir (19,20). Subklinik erken DBKMP tanısında EF ile birlikte egzersiz stres testinin birlikteliği spesiviteyi arttırmıştır (17,21). Sonuç olarak doksorubisin tedavisinde EF tayini rutin hasta korunmasında yer almalıdır. İndium-111 işaretli monoklonal antimyosin antikorları EF ölçümünde ve duvar hareket bozukluklarının tayininde kullanılır (22). Bu hastalarda radyonüklidin up-take'i doksorubisin kümülatif dozu ve EF ile orantılıdır. Spesivitesi oldukça yüksek ancak spesifitesi düşük bir testtir ve nekrotik hücreleri gösterir. Miyokardiyal nöral fonksiyon ve bütünlüğünün değerlendirilmesinde işaretlenmiş norepinefrin analogu ve metil iyodo benzil guanidin (M.I.B.G.) de kullanılabilir (23). DBKMP adrenerjik denervasyona eşlik edebilir, hatta EF'nin radyonüklid anjiografi ile azaldığının gösterilmesinden önce de ortaya çıkabilir (24,25). Tüm bu tanı yöntemleri DBKMP'de sadece yardımcı yöntemlerdir.

Günümüzde DBKMP'de bilinen en spesifik ve sensitif tanı testi endomiyokardiyal biyopsidir

(26). Sağ ventrikülden alınan biyopsi tipik değişiklikleri gösterir. Bunlar; miyofibril kaybı, sarkoplazmik retikulum genişlemesi ve sitoplazmada vakuolizasyondur. Histolojik bulgular hasarın evrelemesinde kullanılır (Tablo 3). Eğer biyopsi skoru  $\geq 2.5$  olarak saptanırsa doksorubisin tedavisi kesilmelidir (27). Endomiyokardiyal biyopsi en önemli tanı yöntemidir ve günümüzde daha kullanışlı hale gelmiştir.

### Önlem Almak ve Korunma Yöntemleri

DBKMP oldukça sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan birincil hedef korunmak olmalıdır. Bu amaçla DBKMP'den korunmada stratejimiz doksorubisin analoglarını kullanmak, limit dozu aşmamak ve doksorubisini kardiyoprotektif ilaçlarla kombine kullanmak olmalıdır. Ancak bu yaklaşımlardan hiçbiri diğerine göre daha başarılı bir yöntem değildir. Son 30 yıllık sürede birçok doksorubisin analogu sentez edilmiştir. Bunlar Carminomisin, Detorubisin, Esorubisin, Marcelomisin, Quelamisin ve Rodorubisin'dir. Fakat bunlardan hiçbirinin doksorubisine karşı bir üstünlüğü yoktur (28).

Kardiyotoksiteden korunma yöntemleri içerisinde doksorubisin'nin farklı kullanım şekilleri

**Tablo-3:** Endomiyokardiyal biyopsi sonuçlarına göre evreleme.

<b>EVRE 1</b> : Biopsi örneklerinde doksorubisine bağlı tipik zedelenme	< %5 hücrede
<b>EVRE 1.5</b> : Biopsi örneklerinde doksorubisine bağlı tipik zedelenme	%5 - %15 hücrede
<b>EVRE 2</b> : Biopsi örneklerinde doksorubisine bağlı tipik zedelenme	%16 - %25 hücrede
<b>EVRE 2.5</b> : Biopsi örneklerinde doksorubisine bağlı tipik zedelenme	%26 - %35 hücrede
<b>EVRE 3</b> : Biopsi örneklerinde doksorubisine bağlı tipik zedelenme	> %35 hücrede

denenmiştir. Buna göre doksorubisin yalnız başına kullanıldığında hızlı intavenöz (IV) infüzyon şeklinde 15-20 dk.'da ve öngörülen dozda (60-75 mg/m<sup>2</sup>) her üç haftada bir verilmiştir. Bu standart hızlı infüzyon; prospektif randomize bir çalışmayla 6 saatin üzerinde devamlı doksorubisin infüzyonu alan meme ve over kanserli hastalarda karşılaştırılmıştır. Kümülatif doksorubisin dozu 300 mg/m<sup>2</sup> olan standart hızlı infüzyon veya devamlı infüzyon alan her iki grupta kardiyotoksik etki istirahat EF ve QRS amplitüd özelliklerine göre karşılaştırılmıştır. Belirgin olarak standart hızlı infüzyon alan hastalarda EF'de ve QRS kompleks amplitüdünde azalma saptanmıştır. Yavaş infüzyon alanlarda ise kardiyotoksik etki daha az oranda bulunmuştur (29). Ayrıca 48-96 saatlik bir periyotta devamlı infüzyon ile 600 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde doksorubisin alan hastalarla, ortalama 465mg/m<sup>2</sup> standart hızlı infüzyonla doksorubisin alan hastalar karşılaştırıldığında kardiyotoksikitenin ilk grupta daha da az olduğu gösterilmiştir (30). Bu hastalarda endomiyokardiyal biopsiler karşılaştırıldığında standart hızlı infüzyon alan 30 hastanın 14 tanesinde tipik kardiyomiyopatik değişiklikler saptanırken , devamlı yavaş infüzyon alan 21 hastanın sadece 2 tanesinde bu bulgular görülmüştür.

Doksorubisin, kardiyotoksik etkisinin azaltılabilmesi için bazı kardiyoprotektif ilaçlarla birlikte de denenmiştir. Bunlarla birlikte kullanıldığında antitümör etkisi değişmemektedir (8). Dexrazoxane (ICRF-187) ve amifostine denenmiş olup sınırlı derecede başarı sağlanmıştır (8,31,32). Dexrazoxane demir bağlayan bir şelatördür. Klinik denemelerde metastatik meme kanseri veya küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda doksorubisin ile birlikte kullanılmıştır (32,33). Doksorubisini kümülatif doz 400 mg/m<sup>2</sup> olarak alan hastalarda beraberinde dexrazoxane da kullanıldığında EF'deki azalma daha az oranda bulunmuştur. Dexrazoxane'un kardiyovasküler koruyucu etkisi yanında doksorubisin tarafından potansiyalize edilen miyelosupresif etkisi de bulunduğundan bu kombinasyonun kullanımına halen şüphle bakılmaktadır (34). Bununla birlikte

dexrazoxane'un hangi mekanizmayla kardiyoprotektif etki gösterdiği hala bilinmemektedir.

Doksorubisin kardiyotoksik olmasına rağmen günümüzde halen bazı tümör tiplerinin tedavisinde vazgeçilmez bir ajan olarak kullanılmaktadır. Tüm hastalarda erken veya geç dönemde bu yan etki görülmektedir. O halde bizim hedefimiz önlem almak ve erken tanı koymak olmalıdır. Bu amaçla yapılması gerekenler yukarıda özetle açıklanmıştır. DBKMP ve KKY geliştikten sonra ise tedavi seçeneği birkaç tanedir. Öncelikle konvansiyonel tedaviye dirençlidir (3). Beta bloker tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (35). Digoksin kullanımı hastaların semptomlarında geçici olarak düzelme sağlayabilir (36). Probukol, lipid düşürücü özelliği olan ve endojen antioksidanları da aktive eden bir ilaç olarak doksorubisin'in asıl yan etkisi olan oksidatif strese bağlı kardiyotoksikite gelişimini önlemede kullanılabilir (8). Hayvanlarda probukol ile yapılan çalışmalar sonucunda DBKMP ve KKY gelişiminin önlenildiği gösterilmiştir (37).

Sonuç olarak; doksorubisin antitümör etkinliği açısından vazgeçilmez bir ilaçtır. Ancak yan etki olarak geliştirdiği DBKMP ve KKY hala bir sorun teşkil etmektedir. Doksorubisin'e bağlı gelişen mortaliteyi önlemede endojen veya eksojen antioksidanların etkinliği incelenmesi gereken yeni bir tedavi protokoludur ve bu konuda yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978;62:865.
2. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-7.
3. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
4. Harrison DT, Sanders LA. Pericarditis in a case of early daunorubicin cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1976;85:339-41.
5. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of Adriamycin in the heart: A concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:817-28.

6. Sinha BK, Katki AG, Batist G, Cowan KH, Myers CE. Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells. *Biochem Pharmacol* 1987;36:793-6.
7. Rosen GM, Halpern HJ. Spin trapping biologically generated free radicals: Correlating formation with cellular injury. *Methods Enzymol* 1990;18:611-21.
8. Singal PK, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Thomas TP, Li T. Combination therapy with probucol prevents Adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1055-63.
9. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: Alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980;65:128-35.
10. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: Pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997;11:931-6.
11. Bachur NR, Gordon SL, Gee MV. Anthracycline antibiotic augmentation of microsomal electron transport and free radical formation. *Mol Pharmacol* 1977;13:901.
12. Doroshow JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983;43:4543.
13. Doroshow JH, Davies KJ. Comparative cardiac oxygen radical metabolism by anthracycline antibiotics, mitoxantrone, bisantrene, 4-(9-acrydinylamino)-methanesulfonamide, and neocarzinostatin. *Biochem Pharmacol* 1983;32:2935.
14. Praga C, Beretta G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: A survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:827-34.
15. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, Wollner N, Sternberg SS, Murphy ML. The cardiotoxicity of Adriamycin and daunomycin in children. *Cancer* 1976;37:Suppl:1070-8.
16. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:873-9.
17. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53:461-70.
18. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardigraphy. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
19. Ritchie JL, Singer JW, Thorning D, Sorensen SG, Hamilton GW. Anthracycline cardiotoxicity: Clinical and pathologic outcomes assessed by radionuclide ejection fraction. *Cancer* 1980;46:1109-16.
20. Piver MS, Marchetti DL, Parthasarathy KL, Bakshi S, Reese P. Doxorubicin hydrochloride (Adriamycin) cardiotoxicity evaluated by sequential radionuclide angiocardigraphy. *Cancer* 1985;56:76-80.
21. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuehl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983;106:1048-56.
22. Bhattacharya S, Lahiri A. Clinical role of indium-111 antimyosin imaging. *Eur J Nucl Med* 1991;18:889-95.
23. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* 1987;28:1620-4.
24. Wakasugi S, Inoue M, Tazawa S. Assessment of adrenergic neuron function altered with progression of heart failure. *J Nucl Med* 1995;36:2069-74.
25. Takano H, Ozawa H, Kobayashi I, et al. Atrophic nerve fibers in regions of reduced MIBG uptake in doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1995;36:2060-1.
26. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing Adriamycin cardiotoxic effects in man: Superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:857-64.
27. Bristow MR. Toxic cardiomyopathy due to doxorubicin. *Hosp Pract (Off Ed)* 1982;17:101-8.
28. Weiss RB. The anthracyclines: Will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19:670-86.
29. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen: A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;65:870-3.
30. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
31. Green D, Bensely D, Schein P. Preclinical evaluation of WR-151327: An orally active chemotherapy protector. *Cancer Res* 1994;54:738-41.
32. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:1063-72.
33. Williams GA, Johnson JR, Burke G. FDA oncology drugs advisory committee review of Zinecard (dexrazoxane, ADR-529, ICRF-187). Rockville, Md.: Center for Drug Evaluation and Research, 1992:1-13.
34. Curran CF, Narang PK, Reynolds RD. Toxicity profile of dexrazoxane (Zinecard, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1991;18:241-52.
35. Hjalmarson A, Waagstein F. The role of blockers in the treatment of cardiomyopathy and ischaemic heart failure. *Drugs* 1994;47:Suppl 4:31-9.
36. Bristow MR. Anthracycline cardiotoxicity. In: Bristow MR, ed. *Drug-induced heart disease*. New York: Elsevier, 1980:191-215.
37. Iliskovic N, Singal PK. Lipid-lowering: An important factor in preventing Adriamycin-induced heart failure. *Am J Pathol* 1997;150:727-34.
38. Von Hoff DD, Rozenweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.

39. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
40. Minow RA, Benjamin RS, Lee EF, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy-risk factors. *Cancer* 1977;39:1397-402.
41. Billingham ME, Bristow MR, Glatstein E, Mason JW, Masek MA, Daniels JR. Adriamycin cardiotoxicity: endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation. *Am J Surg Pathol* 1977;1:17-23.
42. Pihkala J, Saarinen UM, Lundstrom U, et al. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer* 1996;32:97-103.
43. Benjamin RS. Clinical pharmacology of Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother Rep* 1975;6:183-5.
44. Kim YD, Lees DE, Lake CR, et al. Hyperthermia potentiates doxorubicin-related cardiotoxic effects. *JAMA* 1979; 241:1816-7.

---

**Geliş Tarihi:** 02.05.2002

**Yazışma Adresi :**Dr. H. Mesut KALDIR  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD,  
22030 EDİRNE  
hmk\_1974@hotmail.com