

Derleme Makalesi– Review Paper

DOKSORUBİSİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİN OLUŞUMU VE ÖNLENMESİ
MECHANISM AND PREVENTION OF DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY

Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN¹

Özet

Yüksek antineoplastik aktiviteleri nedeniyle onkolojide en sık kullanılan antrasiklinler arasında yer alan doksorubisin; göğüs, over, testis, tiroid, akciğer kanserlerinde ve birçok sarkomun tedavisinde klinik uygulaması olan önemli ilaçlardan biridir. Ancak doksorubisinin klinik kullanımını kısıtlayan önemli ve ciddi kardiyotoksik yan etkileri bulunmaktadır. Bu derlemede amaç kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan doksorubisinin oluşturduğu kardiyotoksitenin oluşum mekanizmasını ve oluşan kardiyotoksiteyi azaltmaya ya da önlemeye yönelik yapılan çalışmaları araştırmaktır. Araştırma sonucunda kardiyotoksitenin oluşumunda farklı olayların etkili olduğu görülmeye rağmen oksidatif stres ve apoptozisin asıl etkenler olduğu belirlenmiştir. Kardiyotoksik etkileri azaltmak için tedavide doksorubisin analoglarının kullanılması ya da formülasyonda, antrasiklin doz ve uygulama sıklığında değişiklikler yapılması gibi yöntemler denenmiş olsa da yeterli fayda sağlanamamıştır. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda doksorubisinin oluşturduğu kardiyotoksiteyi azaltmaya yönelik birçok koruyucu maddenin etkisi araştırılmıştır ancak bu maddelerin klinikte kullanımları henüz yeterli düzeylere ulaşabilmiş değildir. Sonuç olarak, doksorubisinin oluşturduğu kardiyotoksitenin azaltılması konusunun önemini koruduğu ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, Kardiyotoksite, Oksidatif stres, Apoptozis

Abstract

Doxorubicin, which is among the most commonly used anthracyclines in oncology due to its high antineoplastic activities, is one of the important drugs with clinical application in breast, ovarian, testicular, thyroid, lung cancers and in the treatment of many sarcomas. However, it has serious and important cardiotoxic side effects which are limiting its clinical use. In this review, it was aimed to investigate the mechanism of cardiotoxic effect of doxorubicin and studies conducted to reduce or prevent its cardiotoxicity. It was determined that other mechanisms may also be effective in the formation of cardiotoxicity, but oxidative stress and apoptosis are the main factors. Even though doxorubicin analogues were used in the treatment or the formulation, anthracycline dose and frequency of administration were changed for reduce cardiotoxic effects, it was determined that these were not sufficient. Although in recent research different cardioprotective drugs were used against doxorubicin induced cardiotoxicity, the clinical use of these drugs have not been reached at sufficient levels. As a result, it was concluded that the subject of reducing doxorubicin cardiotoxicity maintains its importance and more detailed studies are necessary to reduce its cardiotoxicity.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathies, diabetic foot



1. GİRİŞ

Antrasiklin türevi antibiyotik olan doksorubisin bir amino şekerin bağlı olduğu tetrasiklik aglikon yapısında *Streptomyces peucetius*'dan elde edilen; göğüs, over, testis, tiroid, akciğer kanserlerinde ve birçok sarkomun tedavisinde klinik uygulaması olan önemli antitümör ilaçlardandır. Ayrıca akut lösemi, Hodgkin hastalığı ve yaygın non-Hodgkin lenfomaları içine alan hematolojik kanserlerde tek veya kombinasyon şeklinde de kullanılır (Jordon MA., 2002, ss. 1-17; Cortes-Funes H. ve ark., 2007, ss. 56-60; Weiss RB., 1992, ss. 670-686). Doksorubisin, deoksi ribo nükleik asit (DNA) çift zincirinde interkalasyon yaparak DNA replikasyonunu ve RNA transkripsiyonunu bozar ayrıca topoizomerez II enzimine bağlanarak DNA hasarı oluşturur (Goodman Gilman A, 2006, *The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh Edition*). Birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan güçlü etkili antineoplastik ilaç olan doksorubisinin klinik kullanımını engelleyen hematopoetik supresyon, mide bulantısı, kusma, alopesi gibi yan etkileri vardır. Doz sınırlamasını gerektiren en önemli yan etki kemik iliği depresyonudur (Jain D., 2000, ss. 53-62). Lokal olarak damar dışına sızması sonucu ciddi doku nekrozu meydana gelir. En önemli ve ciddi kronik yan etkisi ise kardiyotoksitesidir (Billingham ve ark., 1978, ss. 62-865; Bates ve ark., 2006, ss. 3871; Singal ve ark., 1998, ss. 339-900).

2. DOKSORUBİSİN KARDİYOTOKSİTESİ

Doksorubisinin oluşturduğu kardiyotoksitesite genel olarak akut ve kronik toksitesite olarak iki gruba ayrılır. Akut dönemde; hipotansiyon, ritim ve kardiyak fonksiyonlarda bozulma, miyokardit ve perikardit görülebilmektedir (Outomuro ve ark., 2007, ss. 6-15). Kronik kardiyotoksitesitede oluşan kardiyomiyopatiler sonucunda hipotansiyon, taşikardi, kardiyak dilatasyon ve ventriküler yetersizlik gelişir. Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Zucchi ve ark., 2003, ss. 151-171). Kümülatif doksorubisin dozunun 500 mg/m² üzerinde olması durumunda kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği gelişme riskinin arttığı ileri sürülmektedir (Pereira ve ark., 2011, ss. 2113-2129; Giorgio ve ark., 2004, ss. 185-229). Ayrıca serum laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz, glutamik-oksalasetik transaminaz, kreatinin fosfokinaz enzim aktivitelerinde de artış belirlenmiştir (Al-Majed ve ark., 2002, ss. 499-503).

Kardiyotoksik etkilerin araştırılmasında çoğu araştırmacı doksorubisin yapısında bulunan tetrasiklik halka yapısındaki kinon ve hidrokinon kromofor grupları üzerinde yoğunlaşmıştır (Sahna ve ark., 2003, ss. 257-261). Yapısında bulunan kinon halkası, sitokrom P450 redüktaz ve ksantin oksidaz enzimleri tarafından semikinon radikaline indirgenir (Morishima ve ark., 1999, ss. 204-210; Nishiyama ve ark., 2001, ss. 141-149.) Bu radikaller, oksijen molekülünü indirgeyerek süperoksit anyon radikali (O₂⁻) ve hidrojen peroksitin (H₂O₂) oluşumuna neden olurlar. H₂O₂'nin ve O₂⁻ serbest radikalinin temizlenmesini sağlayan



endojen glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin azalmasına neden olarak oksidatif stresi artırır ve lipid peroksidasyonu yapar (Reiter RJ., 1992, ss. 169-175).

Oksidatif stres dışında kardiyotoksik etkilerin oluşması ile ilgili diğer hipotezler ise şu şekildedir:

Hücre içinde kalsiyum artışına neden olan doksorubisinin mitokondrilerde fonksiyon bozukluğuna, yüksek enerjili fosfatların tüketimine, kasılma fonksiyonlarında bozukluğa ve hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Jensen R.A., 1986, ss. 197-203). Ayrıca Bristow ve ark. doksorubisin alımının histamin salınımını artırdığını, miyokarda histamin infüzyonunun doksorubisine benzer etkiler oluşturduğunu göstermişlerdir (Bristow ve ark., 1983, ss. 913-919). Hücre içine kalsiyum girişinin histamin-2 (H₂) reseptörleri aracılığıyla arttığı ve H1 reseptörleri ile de ritim bozukluğuna neden olduğu yapılan başka bir çalışmada belirtilmiştir (Klugmann F.B, 1986, ss. 743-748). Kardiyotoksik etkilerin oluşmasına neden olarak gösterilen diğer etken ise metabolit hipotezidir. Doksorubisinin alkol metaboliti olan doksorubisinolun daha fazla toksik olduğu ve doksorubisinolun iyon bağımlı pompaları (Ca-Mg ATPaz gibi) ve ATP oluşumunu inhibe ederek kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içine alımını önlediği gösterilmiştir (Boucek RJ., 1987, ss. 15851-15856). Doksorubisine bağlı gelişen kardiyotoksitenin bir diğer mekanizması ise oksidatif stres sonrası oluşan immünojenik reaksiyonun olaya katılımı olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmada, doksorubisinin miyosit plazma membranında hasara ve bunun sonucunda artmış immün cevaba neden olduğu öne sürülmüştür (Huber ve ark., 1990, ss. 449-456).

2.1. Doksorubisin'e Bağlı Kardiyomiyopatinin Moleküler Mekanizması

Doksorubisine bağlı gelişen kardiyomiyopatinin moleküler mekanizmasında; oksidatif stres (mitokondriyal bağımlı reaktif oksijen türleri (ROS), Nitrik oksit sentaz (NOS) bağımlı ROS, NAD(P)H bağımlı ROS, Fe-Doksorubisin kompleksi oluşumu) ve apoptozis, sorumludur (Renu ve ark, 2018, ss. 241-253; Simunek ve ark. 2009, ss. 154-171; Horenstein ve ark., 2000, ss. 436-444).

2.1.1. Oksidatif Stres

Doksorubisinin miyokardiumda oluşturduğu asıl mekanizma serbest radikal oluşumun indüklenmesidir (Simunek ve ark., 2009, ss. 154-71; Horenstein ve ark., 2000, ss. 436-444). Serbest radikaller; hücre zarı lipidlerin oksidasyonuna, mitokondriyal respiratuvar siklusda defekt oluşumuna, DNA yıkımına, sülfidril grubu içeren enzimlerde ve kollajen ile hiyaluridik asit fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (Cummings ve ark., 1991, ss. 532-535). Kalp diğer organlara göre serbest radikalleri detoksifiye eden enzimleri daha az miktarda içerdiğinden hasara daha çok duyarlıdır (Huber ve ark., 1990, ss. 449-456). Kardiyomiyopati güçlü bir şekilde kardiyak oksidatif stresle ilişkilidir. Katyonik ilaç olan doksorubisin mitokondri iç membranında tutunarak kardiyolipin ile geri dönüşümsüz kompleks oluşturur (Goormaghtigh ve ark., 1980, ss. 3003-3010). Elektron taşıma sistemi proteinleri kardiyolipinin işlevine uygun olarak bağlanarak doksorubisin-kardiyolipin ara yüz



protein bağlanmasını bozar böylece daha fazla süperoksit oluşur (Schlame ve ark. 2000, ss. 257-288). Doksorubisin-kardiyolipin kompleksi elektron transferi yoluyla serbest hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit oluşmasına sebep olarak mitokondriyal membranda hasarın ve lipid peroksidasyonunun artmasına neden olur. Lipid peroksidasyonu genellikle oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkan ve hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan kimyasal bir olaydır. Biyolojik sistemlerde lipid hidroperoksitler parçalandığında çok çeşitli fosfolipid oksidasyon ürünleri ve aldehitler oluşur ve bu ürünler sitotoksik ve genotoksik etkiler gösterir. (Comporti M., 1993, ss. 199-207). Kronik doz doksorubisin uygulanmış kardiyomiyopati rat modelinde uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu kardiyak mitokondrielerde anlamlı şekilde azalırken glukoz metabolizması tüm aerobik ve anaerobik basamaklarda artar (Carvalho ve ark., 2010, ss. 92-98). Doksorubisinin oluşturduğu oksidatif stres, uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizmasından glukozu kadar transkripsiyonel genlerin baskılanması durumunda sinyal mekanizmalarında değişikliğe neden olur. Suliman ve ark doksorubisin tedavisinin mitokondriyal gen ekspresyonlarını değiştirdiğini ifade etmişlerdir (Suliman ve ark., 2007, ss. 3730-3741).

2.1.1.1. Mitokondriyal Bağımlı ROS

Kardiyomiyositlerin kullandığı ATP'nin %90'ı mitokondri tarafından üretilir ve kardiyomiyositler diğer dokularla karşılaştırıldığında %35-40 oranında daha fazla mitokondri içerirler (Goffart ve ark., 2004, ss. 198-207). Doksorubisin mitokondride ki ROS üretimini artırarak oksidatif stresi artırır (Octavia ve ark., 2012, ss. 1213-1225). İlaça bağlı oluşan oksidatif stresin, sitokrom C salımını uyararak kaspaz aktivasyonu yoluyla apoptotik yolları başlattığı bilinmektedir (Thorn ve ark., 2011, ss. 440-446). Apoptozis ile ROS ürünlerinin artması patolojik olarak yağ, protein, nükleik asit ve sinyal moleküllerinde değişikliğe neden olur (Berthiaume ve ark., 2007, ss. 15-25). Mitokondri doksorubisinin spesifik hedefi olan topoizomerez 2 β içerir. Manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) mitokondri matraste yer alır ve süperoksit temizleyici olarak görev yapar (Fridovich I., 1995, ss. 97-112). MnSOD'un upregülasyonu, mitokondride serbest radikaller oluşumunu engeller (Pani ve ark., 2000, ss. 4654-4660). Doksorubisin ile tedavi sonrası MnSOD ve katalaz gibi çeşitli antioksidan enzimlerin aşırı ekspresyonunun görülmesi mitokondride ki etkinliğin arttığını göstermektedir (April C. ve ark., 2002, ss. 4592-4598).

2.1.1.2. NOS bağımlı ROS

Doksorubisin tedavisi sırasında, süperoksit anyonları nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek NADPH oksidazlar (NOX) aktiflenir. Aktif olan NOX'lar lipit peroksidasyonu oluşturarak peroksinitrit oluşumuna neden olur. Peroksinitrit oksitlerinin oluşumu mitokondriyal oksidatif stres, apoptoz ve nekroza yol açar. Vasquez-vivar ve ark. doksorubisinin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimine bağlanması sonucu O₂-oluşturduğunu göstermişlerdir (Vasquez-Vivar ve ark., 1997, ss. 11293-11297). eNOS tarafından bir elektronun redüklenmesi ile doksorubisin semikinon radikali oluşur ve oksijen O₂-dönüşür. Düşük konsantrasyonda doksorubisin redüksiyonunda eNOS ana kaynaktır ve eNOS



inhibisyonu kardiyotoksite oluşumuna kadar sonuçlar doğurur. Etkisi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) inhibitörleri ile zayıflatılır. eNOS bağımlı ROS, doksorubisinin oluşturduğu mitokondriyal disfonksiyonda rol alır (Moens ve ark., 2009, ss. 576-585). Neilan ve ark. eNOS transkripsiyonunun genetik bozulmasının doksorubisinin oluşturduğu kardiyak disfonksiyonu önlediğini göstermişlerdir (Neilan ve ark., 2007, ss. 506-514). Yapılan diğer bir çalışmada Doksorubisinin üç saat boyunca 15 mg/kg dozda tedavisi sırasında NO düzeyinin arttığı ve daha sonra siklooksijenaz-2 (Cox-2) seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (Fogli ve ark. 2004, ss. 664-675),

2.1.1.3. NAD(P)H bağımlı ROS

NADPH çok sayıda oksidoredüksiyon reaksiyonlarında dehidrojenazların koenzimi olarak görev yapar (Ying ve ark., 2008, ss. 179-206). Deng ve ark. doksorubisin ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) enzimatik aktivite yokluğunda O₂-oluşturduğunu göstermişlerdir (Deng ve ark., 2007, ss. 466-473). Doksorubisinin oluşturduğu kardiyomiyopatide NADPH'nin önemi in vitro farmakolojik çalışmalarda gösterilmiştir (Gilleron ve ark., 2009, ss. 727-731). Ayrıca doksorubisinin miyokardiyal NADPH oksidaz aktivitesini in vivo artırarak etki gösterdiği yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (Pacher ve ark., 2003, ss. 896-904). Yapılan diğer çalışmalarda doksorubisinin 1 uM konsantrasyonda tedavisinde, anjiyotensin II'nin, NADPH oksidaz düzeyini aktive ettiği ve reaktif oksijen üretimine aracılık ettiği (Gilleron ve ark., 2009, ss. 727-731) ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonunun doksorubisin kardiyotoksitesini önlediği gösterilmiştir (Sacco ve ark., 2009, ss. 166-170).

2.1.1.4. Fe-Doksorubisin kompleksi oluşumu

Kardiyomiyosit hasarında anahtar rol antrasiklin kompleksleri ile demir (Fe) iyonları arasındaki ilişkidir. Fe⁺⁺⁺ iyonları hem hidrojen radikallerinin üretiminin katalizörleridir hem de direkt olarak DNA ve hücre zarındaki lipidler üzerinde yıkıcı etkileri vardır (Shi ve ark., 2011, ss. 296-305). Fe³⁺'un doksorubisinin keton ve hidroksi grubu ile enzimatik olmayan reaksiyonu sonucunda doksorubisin-Fe²⁺ serbest radikal kompleksleri oluşur (Olson ve ark., 1990, ss. 3076-3086). Kompleks oluşumu fenton reaksiyonunu kataliz ederek serbest radikallerin oluşumuna ayrıca demir kompleksi negatif yüklü membran ile etkileşerek lipid peroksidasyonuna neden olur (Minotti ve ark., 2004, ss. 340-361). Doksorubisin kardiyotoksitesini önlemek amacıyla deksrazoksan, deferoksamin, deferipron, deferasiroks gibi birçok demir şelatörleri kullanılır. Şelatörler doksorubisin kardiyotoksisinde demirin mitokondriyumdan dışarı salınımını bozarak mitokondride demir birikimini sağlar (Ichikawa ve ark., 2014, ss. 617-630).



2.1.2. Apoptozis

Apoptozis hücre ölüm reseptörleri Fas ve tümör nekroz faktör reseptörü-1'in (TNFR-1) ilgili ligandlarının etkileşime girmesi sonucu indüklenir ve kaspaz kaskat içeren spesifik sınıf bileşenleri ile düzenlenir (Galluzzi ve ark., 2009, ss. 1093-1107; Zhao ve ark., 2017, ss. 44735). Doksorubisin tarafından oluşturulan oksidatif stres, apoptotik sinyallerin aktivasyonuna ve kardiyomiyosit apoptozisine yol açar (Gilleron ve ark., 2009, ss. 727-731; Nitobe ve ark., 2003, ss. 119-128) ve ekstrinsik, intrinsik yolların her ikisini de içerir (Liu ve ark., 2007, ss. 762-766). Kaspaz aktivitesi doksorubisin tarafından etkilenmektedir ve in vivo olarak doksorubisin alımı ile kaspaz-3 aktivasyonu apoptozis ile ilişkilidir (Youn ve ark., 2005, ss. 13-19; Ueno ve ark., 2006, ss. 151-158). Doksorubisin mitokondriyal transfer porun (MPTP) açılmasını sağlayarak mitokondriye girer, sitokrom-c salınımına neden olur. Sarkoplazmik retikulumda Ca^{+} kanallarının açılma süresini uzatarak kalsinörin aktivitesini sağlar. Aktin fosforilasyonu Bad aktivasyonunu inhibe eder ve proapoptik proteinlerin üretimini artırır. Ayrıca doksorubisin mitokondriyal DNA hasarı, mitokondriyal membran bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve ATP tükenmesini indükleyerek nekroz oluşumuna neden olur (Lebrecht ve ark., 2007, ss. 108-113; L'Ecuyer ve ark., 2006, ss. 1273-1280; Wallace, 2007, ss. 101-107). Birçok çalışmada doksorubisinin kalp hasarı oluşturmasında etkili olan mekanizmanın apoptozis olduğu gösterilmiştir (Altieri ve ark., 2012, ss. 46126; Ma ve ark., 2013, ss. 77-87; Sishi ve ark., 2013, ss. 124-134). Ayrıca yapılan çalışmalarda doksorubisinin, apoptozisin düzenlenmesinde etkili olan genlerin ekspresyon seviyelerine olan etkileri de incelenmiştir. Gu J. ve ark. doksorubisinin p53 ekspresyonunu artırdığını, Bcl-2/Bax ekspresyonunu modüle ettiğini ve kaspaz-3 aktivitesini artırdığını belirtmişlerdir. Böylece apoptozisi etkileyen birden fazla molekül ve yolak üzerinden apoptozisi tetiklediğini göstermişlerdir (Gu ve ark., 2012, ss. 341-349).

3. DOKSORUBİSİN KARDİYOTOKSİTESİNİN ÖNLENMESİ

Doksorubisinin kardiyotoksik etkilerini azaltmak için tedavide doksorubisin analogları ya da doksorubisin ile beraber kardiyoprotektif ajanlar kullanılmış ya da formülasyonda (lipozomal sistem kullanımı), antrasiklin dozu ve uygulama sıklığında değişiklikler yapılmıştır. Günümüzde doksorubisin kardiyotoksitesine karşı koruma sağlayan ve klinikte kullanımı için onay verilen tek bileşik deksrazoksandır. Lyu ve ark. 2007 yılında yaptığı çalışmada deksrazoksanın kardiyomiyositlerde topoizomeraz II β enzimine bağlanarak doksorubisinin bu enzime bağlanmasını önlediğini, böylece kardiyak hücreler üzerindeki doksorubisinin sitotoksik etkilerini önlediğini ortaya koymuşlardır (Lyu ve ark., 2007, ss. 8839-8846). Kardiyotoksik etkilerin oluşmasında etkili faktörlerin büyük oranda aydınlatılması ile deneysel çalışmalarda birçok madde doksorubisin kardiyotoksitesine karşı kullanılmıştır. Yapılan literatür taraması sonucunda koruyucu olarak deneysel çalışmalarda kullanıldığı tespit edilen maddeler şu şekildedir:



Silimarinin kardiyomiyositlerde doksorubisin tarafından oluşturulan hasara karşı hücre membranını stabilize ederek, antioksidan özelliği ile serbest radikalleri uzaklaştırdığı ve demir iyonlarını tutarak koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (Chlopckikova ve ark., 2004, ss. 107-110).

Dong ve ark. yaptığı çalışmada doksorubisinin, H9c2 kardiyomiyositlerinde ve deney hayvanları kalplerinde mitokondriyal süperoksit ve toplam ROS seviyelerini artırdığını, kuersetinin ROS oluşumunu in vitro ve in vivo olarak önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır (Dong v ark., 2014, ss. 4440-4450).

Melatonin, birçok çalışmada antioksidan olarak doksorubisin kardiyotoksitesine karşı kullanılmıştır (Liu ve ark., 2002, ss. 254-263; Öz ve ark., 2006, ss. 31-37). Doksorubisin injeksiyonundan yedi gün sonra yapılan incelemelerde koroner perfüzyon basıncının doksorubisin grubunda arttığı ve melatoninin bunu azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca doksorubisin grubunda görülen sol ventrikül gelişen basıncındaki azalma melatonin verilen grupta artmıştır (Ozgen ve ark., 2016, ss. 119). Liu ve ark. yaptığı başka bir çalışmada melatoninin oksidatif stres ve apoptozu azaltarak koruyucu etki gösterdiği teyit edilmiştir (Liu ve ar., 2018, ss. 59-72).

Enalapril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanan hastalarda doksorubisine bağlı oluşan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalışın kısmen düzeldiği bildirilmiştir (Janbabai ve ark., 2017, ss. 130-139; Vaynblat ve ark., 2002, ss. 583-586). Ayrıca başka bir çalışmada zofenoprilin koruyucu etkisinin enalaprilden daha fazla olduğu da gösterilmiştir (Bozcali ve ark., 2012, ss. 87-96).

Doksorubisin ve diğer kanser ilaçlarını kullanan 91 meme kanserli hastada yapılan bir çalışmada beta bloker olan karvedilolun etkileri plasebo ile karşılaştırıldığında karvedilolun, oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak doksorubisin hasarını azalttığı gösterilmiştir (Nabati ve ark., 2018, ss. 279-285).

Doksorubisin kardiyotoksitesini önlemek için trimetazidin kullanılan bir çalışmada bu ilacın bozulmuş mitokondriyal enzimatik sistemler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceği, hücrel homeostaz, elektriksel ve kasılma fonksiyonunu koruduğu sonucuna varılmıştır (Salouege ve ark., 2014, ss. 274).

Antioksidan, antikarsinojenik, kardiyoprotektif ve antiviral etkileri olduğu bilinen resveratrolun kullanıldığı çalışmada, doksorubisin ile indüklenen serbest radikal oluşumunun resveratrol ile azaldığı ve toplam antioksidan kapasitenin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit (MDA) ile kardiyak enzimler olan laktat dehidrogenaz ve kreatin fosfokinaz düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (Al-Harhi ve ark., 2014, ss. 1455-1460).

Doksorubisin ile beraber trastuzumabın kullanıldığı deneysel çalışmada antioksidan etkili probukolün kalp hasarını ve apoptozisi azalttığı görülmüştür (Walker ve ark., 2011, ss. 699-705).



Zilinyi ve ark. tarafından yapılan çalışmada doksorubisin kardiyotoksisitesine karşı metformin kullanılmış ve metforminin serum troponin T ve kardiyak MDA seviyelerinde önemli derecede düşüşe neden olarak koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (Zilinyi ve ark., 2018, ss. 1184).

Düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoksaparinin etkilerinin araştırıldığı çalışmada; doksorubisin verilen grupta kardiyak tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) değerleri kontrol grubuna göre doksorubisin grubunda önemli ölçüde artarken, enoksaparin verilen grupta hem TNF- α hem de IL-1 β konsantrasyonlarının düştüğü ve ilginç olarak kontrol grubuna yakın olduğu bulunmuştur. Çalışmada enoksaparin tedavisinin, doksorubisin ile indüklenen kardiyomiyosit hasarını iyileştirebildiği, doku inflamasyonunu azaltabildiği ve kısmen antioksidan kapasiteyi artırdığı ifade edilmiştir (Shaker ve ark., 2018, ss. 1-10).

Lepra tedavisinde kullanılan dapsonun etkilerinin araştırıldığı çalışmada bu ilacın ROS üretimini, lipid peroksidasyonunu, oksidatif hasarları zayıflattığı ve süperoksit dismutaz enzim düzeylerinde artışa neden olduğu bulunmuştur. Dapsonun doksorubisin kardiyotoksisitesine karşı koruyucu etkisinin antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteleriyle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Sheibani ve ark., 2020, ss. 563-571).

Literatür taraması sonucunda özellikle serbest radikal tutucu ve antioksidan etkili olan maddeler başta olmak üzere doksorubisin kardiyotoksisitesini azaltmaya yönelik birçok maddenin deneysel çalışmalarda kullanıldığı görülmüştür.

4. SONUÇ

Yüksek antineoplastik aktiviteye sahip antrasiklin türevi doksorubisinin klinik kullanımını kısıtlayan kardiyotoksik yan etkiden sorumlu başlıca mekanizmaların serbest radikallere bağlı gelişen hücre hasarı olduğu ve oluşan oksidatif stresin apoptotik sinyallerin aktivasyonuna, kardiyomiyositlerde apoptozise yol açtığı ve bunun da oluşan kardiyotoksisitede önemli rolü olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Ancak doksorubisinin oluşturduğu kardiyotoksisiteyi azaltmaya yönelik farklı yöntemler ve maddeler araştırmalarda kullanılmış olsa da bu maddelerin klinikte kullanımları hala yeterli düzeylere ulaşabilmiş değildir. Sonuç olarak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaati oluşmuştur.

5. KAYNAKLAR

Al-Harathi, S.E., Alarabi, O.M., Ramadan, W.S., Alaama, M.N., Al-Kreathy, H.M., Damanhour, Z.A., ... & Osman, A.M. (2014). Amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by resveratrol. *Molecular medicine reports*, 10(3), 1455-1460.



Al-Majed, AA., Gado, AM., Al-Shabanah, OA., Mansour, MA. (2002). Alpha-lipoic acid ameliorates myocardial toxicity induced by Doksorubisin. *Pharmacol Res*,46:499-503.

Altieri, P., Spallarossa, P., Barisione, C., Garibaldi, S., Garuti, A., Fabbi, P., Ghigliotti, G., Brunelli, C. (2012). Inhibition of Doksorubisin-Induced Senescence by PPAR δ Activation Agonists in Cardiac Muscle Cells: Cooperation between PPAR δ and Bcl6. *PLoS One*, 7(9):e46126. doi: 10.1371/journal.pone.0046126.

Bates, SE., Rosing, DR., Lobins, RL. (2006). Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res*, 12: 3871.

Berthiaume, J., Wallace, K. (2007). Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. *Cell Biol. Toxicol.* 23, 15–25.

Billingham, ME., Mason, JW., Bristow, MR., Daniels, JR. (1978). Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*, 62: 865.

Boucek, R.J., Olson, R.D., Brenner, D.E., Ogunbunmi, E.M., Inui, M., Fleischer, S. (1987). The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *Journal of Biological Chemistry*, 262(33), 15851-15856.

Bozcali, E., Dedeoglu, D.B., Karpuz, V., Suzer, O., & Karpuz, H. (2012). Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity. *Acta cardiologica*, 67(1), 87-96.

Bristow, M., Kantrowitz, N.E., Harrison, W.D., Minobe, W.A., Sageman, W.S., Billingham, M.E. (1983). Mediation of subacute anthracycline cardiotoxicity in rabbits by cardiac histamine release. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 5(6), 913-919.

Carvalho, RA., Sousa, RP., Cadete, VJ., Lopaschuk, GD., Palmeira, CM., Bjork, JA. et al. (2010). Metabolic remodeling associated with subchronic doxorubicin cardiomyopathy. *Toxicology*, 270: 92–98.

Childs, A.C., Phaneuf, S. L., Dirks, A. J., Phillips, T., & Leeuwenburgh, C. (2002). Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2: Bax ratio. *Cancer research*, 62(16), 4592-4598.

Chlopcikova, S., Psotova, J., Miketova, P., & Simanek, V. (2004). Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part I. Silymarin and its flavonolignans. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 18(2), 107-110.



- Comporti, M. (1993). Lipid peroxidation. Biopathological significance. *Molecular aspects of medicine*, 14(3), 199-207.
- Cortes-Funes, H., Coronado C. (2007). Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol*, 7:56–60.
- Cummings, J., Willmott, N., Smyth, J. (1991). The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. *Eur J Cancer*, 27: 532-535.
- Deng, S., Kruger, A., Kleschyov, AL., Kalinowski, L., Daiber, A., Wojnowski, L.(2007). Gp91phox containing NAD(P)H oxidase increases superoxide formation by doxorubicin and NADPH. *Free Radic Biol Med*, 42: 466–473.
- Deng, S., Yan, T., Jendry, C., Nemecek, A., Vincetic, M., Gödtel-Armbrust, U., & Wojnowski, L. (2014). Dexrazoxane may prevent doxorubicin-induced DNA damage via depleting both topoisomerase II isoforms. *BMC cancer*, 14(1), 842.
- Dong, Q., Chen, L., Lu, Q., Sharma, S., Li, L., Morimoto, S., & Wang, G. (2014). Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating B mi-1 expression. *British journal of pharmacology*, 171(19), 4440-4454.
- Fogli, S., Nieri, P., Breschi, M.C. (2004). The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. *FASEB J*. 18,664–675.
- Fridovich I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.*64, 97–112.
- Galluzzi, L., Joza, N., Tasdemir, E., et al. (2009). No death without life: vital function of apoptotic effectors. *Cell Death Differ*, 16:1093–1107.
- Gilleron, M., Marechal, X., Montaigne, D., Franczak, J., Neviere, R., Lancel, S. (2009). NADPH oxidases participate to doxorubicin-induced cardiac myocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 388: 727–731.
- Giorgio, M., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., Gianni, L. (2004). Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 56:185-229.
- Goffart, S., von Kleist-Retzow, J.-C., Wiesner, R.J. (2004). Regulation of mitochondrial proliferation in the heart: power-plant failure contributes to cardiac failure in hypertrophy. *Cardiovasc. Res*. 64, 198–207.
- Goodman Gilman A. (2006). Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, chapter: 51; 1358-1359.



- Goormaghtigh, E., Chatelain, P., Caspers, J., Ruyschaert, JM. (1980). Evidence of a complex between adriamycin derivatives and cardiolipin: possible role in cardiotoxicity. *Biochem Pharmacol*, 29: 3003–3310.
- Gu, J., Song, ZP., Gui, DM., Hu, W., Chen, YG., Zhang, DD. (2012). Resveratrol Attenuates Doksorubisin-Induced Cardiomyocyte Apoptosis in Lymphoma Nude Mice by Heme Oxygenase-1 Induction. *Cardiovasc Toxicol.*, 12(4):341-349.
- Horenstein, MS., Vander Heide, RS., L'Ecuyer, TJ. (2000). Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab*, 71: 436–444.
- Huber, SA. (1990). Doxorubicin-induced alterations in cultured myocardial cells stimulate cytolytic T-lymphocyte responses. *Am J Pathol*, 137: 449-456.
- Ichikawa, Y., Ghanefar, M., Bayeva, M., Wu, R., Khechaduri, A., Prasad, S.V.N., Mutharasan, R.K., Naik, T.J., Ardehali, H. (2014). Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J. Clin. Investig.* 124(2), 617-630.
- Jain D. (2000). Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol*, 7: 53–62.
- Janbabai, G., Nabati, M., Faghihinia, M., Azizi, S., Borhani, S., & Yazdani, J. (2017). Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular toxicology*, 17(2), 130-139.
- Jensen, R.A. (1986). Doxorubicin cardiotoxicity: contractile changes after long-term treatment in the rat. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 236(1), 197-203.
- Jordon, MA.(2002). Anti-cancer agents. *Cur Med Chem*, 2:1–17.
- Klugmann, F.B., Decorti, G., Candussio, L., Grill, V., Mallardi, F., Baldini, L. (1986). Inhibitors of adriamycin-induced histamine release in vitro limit adriamycin cardiotoxicity in vivo. *British journal of cancer*, 54(5), 743-748.
- L'Ecuyer T, Sanjeev S, Thomas R et al. (2006) DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291:H1273–H1280.
- Lebrecht, D., Walker, UA. (2007). Role of mtDNA lesions in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 7:108–113.
- Liu, D., Ma, Z., Di, S., Yang, Y., Yang, J., Xu, L., ... & Yuan, J. (2018). AMPK/PGC1 α activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 129, 59-72.



- Liu, X., Chen, Z., Chua, C. C., Ma, Y. S., Youngberg, G. A., Hamdy, R., & Chua, B. H. (2002). Melatonin as an effective protector against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*, 283(1), H254-H263.
- Liu, B., Bai, QX., Chen, XQ., Gao, GX., Gu, HT. (2007). Effect of curcumin on expression of survivin, Bcl-2 and Bax in human multiple myeloma cell line. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 15: 762–766.
- Lyu, Y.L., Kerrigan, J.E., Lin, C.P., Azarova, A.M., Tsai, Y.C., Ban, Y., & Liu, L. F. (2007). Topoisomerase II β -mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer research*, 67(18), 8839-8846.
- Ma, J., Wang, Y., Zheng, D., Wei, M., Xu, H., Peng, T. (2013). Rac1 signalling mediates Doksorubisin-induced cardiotoxicity through both reactive oxygen species-dependent and-independent pathways. *Cardiovasc Res*, 1;97(1):77-87.
- Minotti, G., Recalcati, S., Menna, P., et al. (2004). Doxorubicin cardiotoxicity and the control of iron metabolism: quinone-dependent and independent mechanisms. *Methods Enzymol*, 378: 340-361.
- Moens, AL., Leyton-Mange, JS., Niu, X., Yang, R., Cingolani, O., Arkenbout, EK. et al. (2009). Adverse ventricular remodeling and exacerbated NOS uncoupling from pressure-overload in mice lacking the beta3-adrenoreceptor. *J Mol Cell Cardiol*, 47: 576–585.
- Morishima, I., Okumura, K., Matsui, H. et al. (1999). Zinc accumulation in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats: effects of cardioprotective antioxidant. *J Pineal Res*, 26: 204-210.
- Nabati, M., Janbabai, G., Baghyari, S., Esmaili, K., & Yazdani, J. (2017). Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 69(5), 279-285.
- Neilan, TG., Blake, SL., Ichinose, F., Raheer, MJ., Buys, ES., Jassal, DS. (2007). Disruption of nitric oxide synthase 3 protects against the cardiac injury, dysfunction, and mortality induced by doxorubicin. *Circulation*, 116: 506–514.
- Nishiyama, K., Yasue, H., Moriyama, Y. et al. (2001). Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am Heart J*, 141: 149.
- Nitobe, J., Yamaguchi, S., Okuyama, M., Nozaki, N., Sata, M., Miyamoto, T., et al. (2003). Reactive oxygen species regulate FLICE inhibitory protein (FLIP) and susceptibility to Fas mediated apoptosis in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res*, 57: 119–128.
- Octavia, Y., Tocchetti, C.G., Gabrielson, K.L., Janssens, S., Crijns, H.J., Moens, A.L. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 52, 1213–1225.



Olson, R.D., Mushlin, P.S. (1990). Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J.* 4, 3076–3086.

Outomuro, D., Grana, DR., Azzato, F., Milei J. (2007). Adriamycine – induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *Int J Cardiol*, 12: 117(1):6-15.

Öz, E., Erbaş, D., Sürücü, H. S., & Düzgün, E. (2006). Prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity by melatonin. *Molecular and cellular biochemistry*, 282(1-2), 31-37.

Ozgen, Z. E., Erdinc, M., Akkoc, H., & Kelle, I. (2016). Protective effects of melatonin on doxorubicin induced cardiotoxicity in isolated rat heart. *Eastern Journal of Medicine*, 21(3), 119.

Pacher, P., Liaudet, L., Bai, P., et al. (2003). Potent metalloporphyrin peroxynitrite decomposition catalyst protects against the development of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Circulation*, 107: 896–904.

Pani, G., Bedogni, B., Anzevino, R., Colavitti, R., Palazzotti, B., Borrello, S., Galeotti, T. (2000). Deregulated manganese superoxide dismutase expression and resistance to oxidative injury in p53-deficient cells. *Cancer Res.* 60, 4654–4660.

Pereira, G.C., Silva, A.M., Diogo, C.V., Carvalho, F.S., Monteiro, P., Oliveira, P.J. (2011). Drug-induced cardiac mitochondrial toxicity and protection: from doxorubicin to carvedilol. *Curr. Pharm. Des.* 17, 2113–2129.

Reiter, RJ. (1992). The aging pineal and its physiological consequences. *BioEssay*, 14: 169-175.

Renu, K., Abilash, V.G., PB, T.P., Arunachalam, S. (2018). Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy–An update. *European Journal of Pharmacology*, 818, 241-253.

Sacco, G., Bigioni, M., Lopez, G., Evangelista, S., Manzini, S., Maggi, C.A. (2009). ACE inhibition and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Vasc. Pharmacol.* 50, 166–170.

Sahna, E., Parlakpınar, H., Ozturk, F., Ozer, M.K., Ozugurlu, F., Acet, A. (2003). Melatonin protects against myocardial doxorubicin toxicity in rats: Role of physiological concentrations. *J Pineal Res.* 35: 257-261.

Salouge, I., Ali, R.B., Saïd, D.B., Elkadri, N., Kourda, N., Lakhali, M., & Klouz, A. (2014). Means of evaluation and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(2), 274.

Schlame, M., Rua, D., Greenberg, ML. (2000). The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Prog Lipid Res*, 39: 257–288.



Shaker, R.A., Abboud, S.H., Assad, H.C., & Hadi, N. (2018). Enoxaparin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 19(1), 1-10.

Sheibani, M., Nezamoleslami, S., Faghir-Ghanesefat, H., Hossein Emami, A., & Dehpour, A. R. (2020). Cardioprotective effects of dapsone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 85(3), 563-571.

Shi, Y., Moon, M., Dawood, S., McManus, B., Liu, P. (2011). Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Herz* 36, 296–305.

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. *Pharmacol Rep*, 61: 154–171.

Singal, PK., Iliskovic N. (1998). Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 339: 900.

Sishi, BJ., Loos, B., Van Rooyen, J., Engelbrecht, AM. (2013). Autophagy upregulation promotes survival and attenuates Doksorubisin-induced cardiotoxicity. *Biochem Pharmacol.*, 1;85(1):124-134.

Suliman, HB., Carraway, MS., Ali, AS., Reynolds, CM., Welty-Wolf, KE., Piantadosi, CA. (2007). The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 117: 3730–3741.

Thorn, CF., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, TE., Altman, RB. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects, *Pharmacogenet. Genomics*, 21:440–446.

Ueno, M., Kakinuma, Y., Yuhki, K., Murakoshi, N., Iemitsu, M., Miyauchi, T. et al. (2006). Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo. *J Pharmacol Sci.*, 101: 151–158.

Vasquez-Vivar, J., Martasek, P., Hogg, N., Masters, BS., Pritchard Jr, KA., Kalyanaraman, B. (1997). Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry*, 36: 11293–11297.

Vaynblat, M., Shah, H. R., Bhaskaran, D., Ramdev, G., Davis III, W. J., Cunningham Jr, J. N., & Chiavarelli, M. (2002). Simultaneous angiotensin converting enzyme inhibition moderates ventricular dysfunction caused by doxorubicin. *European Journal of Heart Failure*, 4(5), 583-586.

Walker, J. R., Sharma, A., Lytwyn, M., Bohonis, S., Thliveris, J., Singal, P. K., & Jassal, D. S. (2011). The cardioprotective role of probucol against anthracycline and trastuzumab-



mediated cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24(6), 699-705.

Wallace, KB. (2007). Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovasc Toxicol* 7:101–107.

Weiss RB. (1992). The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol*, 19:670–686.

Ying, W. (2008). NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal*, 10: 179-206.

Youn, HJ., Kim, HS., Jeon, MH., Lee, JH., Seo, YJ., Lee, YJ. et al. (2005). Induction of caspase independent apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by adriamycin treatment. *Mol Cell Biochem.*, 270: 13–19.

Yu, X., Ruan, Y., Huang, X., Dou, L., Lan, M., Cui, J., ... & Sun, S. (2020). Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 523(1), 140-146.

Zhao, L., Zhang, B. (2017). Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci. Rep.* 7, 44735.

Zilinyi, R., Czompa, A., Czegledi, 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.

Zucchi, R., Danesi R. (2003). Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem*,3: 151-171.