DERLEME REVIEW

DOI: 10.24074/tjrms.2023-97020

Kemoterapinin Uterusa Toksik Etkileri ve Korunma Yöntemleri

Uterine effects of Chemotherapy and Preventive Methods

Mehmet Zeki TANER[a], Gülnur TAKE KAPLANOĞLU[b]

[a]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, Türkiye
[b]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kanser tedavisinde kullanılan tıbbi ve cerrahi yöntemlerin üreme organlarına zararlı etkileri vardır. Bu etkilere bağlı; infertilite, fertilitede azalma, abortus, erken doğum eylemi ve erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gebelik komplikasyonlarında artış izlenmektedir. Bu konuda üzerinde en çok durulan ve incelenen gonadal toksisitedir. Buna yönelik uyulması gereken kurallar ve hasta danışmanlığı bilgileri rehberler halinde yayınlanmaktadır. Uterus üzerine olan etkilerden radyoterapi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Ancak kemoterapötik ajanların etkileri , önleme yöntemleri üzerinde durulmamıştır. Bu derleme makelede, antrasiklin grubu kemoterapötik Doxorubisinin ; bir çok organ ve dokuya özellikle iskelet, üriner, mide barsak, damar düz kasları düz kaslar ve özellikle kalp kasına olan toksik etkileri, etki mekanizmaları, toksik etki mekanizmaları ve önleme yöntemleri incelenecektir. Uterin toksisite ayrıntılı incelenecek ve önleme önerileri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antineoplastik birleşik kemoterapi protokolleri; doxorubisin; toksisite; uterus; infertilite; gebelik; gebelik komplikasyonları; önleme ve kontrol; antioksidanlar; egzersiz

ABSTRACT

The treatment modalities of cancer have detrimental effects on reproductive organs and function. The clinical Picture of these effects are; decreased fertility rate, infertility, abortion, preterm labor and delivery, low birth weight and increased preganancy complications. Gonadal toxicities are the most investigated and ,regulation and counseiling rules has been settled. There are societies guidelines for prevention and management of this complications. The effects of radiotherapy on uterus are extensively studied. But, research on effects, prevention and treatment of chemotherapeutics are scanty. In this review; we aim to evaluate the effects of antacyclins chemothepeuticss, mainly doxorubicin, effects on uterus, which is higly toxic on several organs, skletal muscle and urinary system, gastrointestinal system, vascular smooth muscles, and especially on cardiac tissue. The therapeutic and toxic mechanims, and clinical results of their effects on uterus, will be reviewed. Uterin toxicity, preventive intervention and treatment will be evaluated in detail.

Keywords: Antineoplastic combined chemotherapy protocol; doxorubicin; toxicity; uterus; infertility; pregnancy; pregnancy complications; prevention and control; antioxidants; exercises

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye de yılda 24175 meme kanseri olgusu rapor edilmektedir.[1] Bunların dörtte biri üretkenlik yaş grubundadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre çocukluk çağında yıllık yeni kanser olgusu 360,114 olarak rapor edilmektedir. Tedavi olanaklarına göre %80'i yaşam şansı yakalıyor ve üreme yaş grubuna ulaşabiliyor.[2] Çocukluk çağında geçirilen kanserler, üreme yaş grubuna geldiklerinde almış oldukları kanser tedavilerinin etkilerine bağlı olarak fertilite sorunları ile yüzleşebilirler.

Kansere bağlı ölümlerde, 1991-1919 arasında %32 azalma kaydedilmiştir. Bu düşüşün sebepleri; sigaraya bağlı kanserlerde daha az sayıda sigara kullanılması yer alırken, diğer faktörler arasında, meme ve kolon kanserlerinde kemoterapi kullanılması,

Correspondence: Mehmet Zeki TANER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, Türkiye
E-mail: mztaner@gmail.com

Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 28 Mar 2023 ***Accepted:*** 03 Apr 2023 ***Available online:*** 06 Apr 2023

2587-0084 / Copyright © 2023 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

kombine tedaviler uygulanması, tarama, önleme ve erken tanı yer almaktadır.[3] Ocak 2022 tarihi itibarı ile ABD de 4.1 milyon meme kanseri olgusunun sadece %4'ü ileri evrede geri kalanları ise erken evrede olup fertilite isteği olabilecek durumdadır.[4] Üreme yaş grubunda her yıl bir milyon yeni kanser vakası tanı almakta, tedaviden sonra olguların %80'inde azalmış fertilite sorunu ile karşı karşıya kalmaktadır. Tüm bu faktörler kanser sonrası hayatına devam eden ve fertilite isteği olacak olgu sayısını arttırmaktadır.[5,6]

Kanser tedavisi sonrası, bütün sistemler ile ilgili komplikasyonlar, hastalık ve tedaviye bağlı geç etkiler olabilmektedir. Kanser tedavisi fertilite potansiyelini olumsuz etkilemektedir. Kemoterapötik ajanların over dokusu ve oosit gelişimi üzerine etkisi, ve bu etkilere karşı uygulanacak koruma yöntemlerini içeren çalışmalar klasik rehberlere dönüşmüş durumdadır.[7] Çocukluk çağı kanserlerde ve erişkin üreme çağındaki kanserler sonrası uterusu da ilgilendiren komplikasyon sıklıklarında artış olmaktadır. Gebelikte başlıca görülebilecek geç etkiler; hipertansiyon, gebeliğe bağlı diabet, anemi, abortus, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, preterm eylem ve doğum, sezaryen ile doğum, doğum sırasında anomal prezentasyon sonrası postpartum kanama sıklıkları artmaktadır.[8-10]

KANSER TEDAVİSİNİN UTERUSA ETKİLERİ

Kanser tedavi yöntemleri arasında en eski ve ayrıntılı çalışılan radyoterapidir. Etki alanına giren dokular, bağırsaklar ve akciğer başta olmak üzere, yüzeyel dokular ve gonadlar üzerine etkileri bilinmektedir. Radyoterapinin uterusa etkileri klinik, patolojik ve deneysel çalışmalarda ayrıntılı çalışılmıştır. Kemoterapötiklerin de sistemik, hematopoetik, kardiak, karaciğer, böbrek, sinir sistemi ve gonadal toksisiteleri gayet iyi bilinmektedir. Uterus, kanser tedavisinde göz ardı edilen bir organ olmuştur. Kemoterapötiklerin uterusa etkisi ise son zamanlarda dikkat çekmeye başladı.[11]

Kanser kemoterapötiklerinin uterusa etkisi iki türlü olmaktadır. Gonadal yetmezlik nedeni ile sex steroidlerin baskılanması sonucu hipoestrojenemi ve atrofi olması, ikinci etki mekanizması ise uterusa direk etki ile myometrium, endometrium ve damarsal yapıların etkilenmesi sonucu olan etkiler, ve bunların kombinasyonu şeklindedir. Gonadal yetmezlik sonucu oluşan etkiler endometriumda kalıcı hasar oluşmadıkça geri dönüşlüdür. Uterusa olan direk etkiler klinik gözlemsel ve kohort çalışmalarına dayanmaktadır. Bu konudaki veriler tartışmalıdır.

Kemoterapinin direk uterus ve servikse etkilerini, over toksisitesinden ayrı değerlendirmek zordur. Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun da etkileri ayrı ayrı değerlendirilmese de muhtemelen tek başlarına etkilerinden daha fazladır. Bu konudaki çalışmalar radyoterapi ve kemoterapinin gonadal toksisite üzerine olan etkisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Uterusun fonkisyonel kapasitesi ancak gebelik sırasında test edilebileceği için kanser tedavisi sırasında etkilenme durumu dikkat çekmemektedir. Tedaviden sonra gebelik isteği olduğunda, gebelik ve doğum sürecinde olası uterin, myometrial ve endometrial toksisite etkileri dikkat çekmeye başlamaktadır.[12]

KLİNİK VERİLER

Yapılan bir çok kohort ve meta analiz çalışmalarında çocukluk, adolesean veya erişkin üretkenlik döneminde kanser tedavisi görmüş kadınların, fertilite oranlarında azalma, abortus, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, fetal distres, sezaryen ile doğum, postpartum kanama ve obstetrik aciller, düşük doğum ağırlığı oranlarında artış olduğunu belirtmektedir. Bu konudaki yayınlar tutarlı olmamakla beraber perinatal sonuçların iyi olmadığı ortak bir gözlemdir. Konu hala araştırılmaktadır.[13] Bu başlık altında konu ile ilgili önde gelen yayınlar gözden geçirilecektir.

1995-2015 yılları arasında yayınlanmış 556 makaleden, kriterlere uygun 16'sının meta analizi sonucunda; meme kanseri geçirmiş ve kemoterapi almış olgularda fertilitede %40 azalma, ve oluşan gebeliklerde abortus oranlarında %12 artış saptanmıştır.[14]

Zgardau ve ark.nın 1985-2012 yıllarını kapsayan, ortalama 25 yıldır izlemde olan 4062 vaka ve 20308 kontrol olgusunu kapsayan kohort çalışmasında; çocukluk çağında kanser geçirenlerde gebelik oranlarında düşme, oluşan gebeliklerde ciddi maternal morbidite ve preterm doğum oranlarında arttış saptanmışlar.[15]

Kanser geçirmiş olgularda gebelik ve canlı doğum oranları daha düşük, abortus, preterm doğum nadirde olsa kardiomyopati daha yüksek bulunmuştur.[16]

1994-2016 Danimarka doğum tıbbi kayıtlarından elde edilen 5487 olguda, daha önce kanser geçirenlerde preterm doğum riskinin arttığı saptanmıştır.[17]

Doğum kayıtları incelenen 662630 kadından 2983'i kanser geçirmiş olguda; gestasyonel diabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve sezaryen oranlarında artış izlenmedi, ancak; düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum oranında anlamlı artış saptandı.[18]

Lotte ve ark. metaanalizlerinde, prematurite, düşük doğum ağırlığı, acil ve endike sezaryen, operatif vaginal doğum ile postpartum kanama oranlarında artış saptanmıştır. Fetal distress, preterm eylem, sezaryen ve maternal enfeksiyon daha sık bulunmuştur.[19]

Batı Avustralya kayıtlarında 1982-2007 arası adolesan ve yetişkin yaş grubunda kanser tedavisi görmüş 1894 olgunun obstetrik verilerinde; kontrol grubuna göre düşük tehdidi, gestasyonel diabet, preeklampsi, postpartum kanama, sezaryen ile doğum, hastanede kalma süreleri, erken membran rüptürü, ilerlemeyen travay ve plasenta retansiyonu oranları daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde prematur doğum, düşük doğum ağırlığı, gelişme kısıtlılığı, düşük Apgar skoru da daha yüksek bulundu.[20]

Doğumdaki komplikasyonları analiz eden büyük olgulu iki araştırma, obstetrik komplikasyonların meme kanseri geçirmiş ve tedavi görmüş bireylerde artttığını göstermektedir. Bu çalışmaların ilki, 2015-2018 arası ABD hastahane kayıtları incelemesinde 2,103,216 doğum olgusunun 617 si daha önce meme kanseri geçirmiş bireylerden oluşuyordu. Bu olgularda fetal distres, pretrm doğum, sezaryen ile doğum ve maternal enfeksiyon oranı yüksek bulundu.[21] Diğeri, D'Ambrosio dört çalışmayı analiz eden çalışmasında, 6,912,485 tekil gebeliği 1466 meme kanseri geçirmiş ve tedavi görmüş olguların doğumları karşılaştırdıklarında meme kanseri geçirmiş grupta; preterm doğum, fetal distres, sezaryen oranları daha yüksek bulundu.[22]

Her iki çalışma ve diğer çalışmalar da doğum komplikasyonlarının, özellikle preterm doğumun kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunması uterin kapasitenin etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmalar retrospektif hastane ve doğum kayıtlarına dayandığı için farklı sonuçlar bulunması ve sonuçların ayrıntılı net tanımlanamaması doğaldır. Bu nedenle sürekli yeni meta analizler yapılmakta ve yayınlanmaktadır. Yakında çok ayrıntılı planlanan metanalizin sonuçlarını merakla bekliyoruz.[13]

DONOR OOSİT ETKİSİ

Gebelik oranlarının düştüğünü gösteren birçok çalışma olmasına rağmen gonadal ya da uterin etyolojiye mi bağlı olduğu ayırımı yapılamamaktadır. Munoz ve ark. donor oositi kullanılan 142 kanser tedavisi görmüş olguda 333 siklus ile kontrol 17844 olguda 29778 siklus sonuçlarını karşılaştırmışlar. Sırası ile gebelik oranları, %55.7-%54.7, implantasyon %39.8 %38.2, abortus %29.5-%26.9 ve doğum oranları %39.3-%39.9 ile arada fark bulunmamıştır. Bu çalışmaya göre gonadal fonksiyonun belirleyici olduğunu uterin faktörün tedaviden etkilenmediğini göstermektedir.[23] Son 5 yılda kanser tedavisi görmüş 441 olgu ile kanser anamnezi olmayan 53 426 olgunun karşılaştırılmasında, otolog ile donor oosit kullanımı, gebelik oluşumu sonrası canlı doğum oranlarını değiştirmemiştir. Canlı doğum oranları kanser tedavisi görmüş ve görmemiş olanlarda sırası ile; otolog oosit kullanımında %85.8, %86.7, donor oosit kullanımında %85.3 ile %86.9 bulunmuştur. Arada anlamlı bir fark saptanmadı.[24] Tek merkezde 2003-2015 yılları arası kanser tedavisi görmüş 31, görmemiş 2012 olgu da donor oositi ile elde edilen gebeliklerde ilk grupta preterm ve preeklampsi oranları daha yüksek bulunmuştur.[25]

Retrospektif olarak Jeve ve ark. 1980-2015 arası literatür taramasında kriterlere uygun, 11539 olgu içeren 10 çalışma değerlendirmeye alındı. Gebeliğin hipertansif hastalıkları, SGA, sezaryen ve preterm doğum oosit donasyon grubunda daha yüksek bulundu.[26] Bertsen ve ark.nın derlemesinde, gebeliğin hipertansif hastalıkları, düşük doğum ağırlığı, obstetrik aciller donasyon yapılan olgularda daha yüksek olduğunu belirtmektedir.[27]

Sağlıklı 40 yaş altı 2007-2014 arası donor oosit kullanılan 259 olgu ile 515 kendi oositi kullanılan

olgu karşılaştırıldı. Sezaryen ile doğum ve postpartum kanama, donor oosit grubunda daha yüksek bulundu. Preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, Apgar skoru ve perinatal ölüm bakımından fark saptanmadı.[28]

Yukarıdaki son üç literatürde görüldüğü gibi, gebeliğin hipertansif hastalıkları, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve obstetrik acillerin sağlıklı donasyon gruplarında arttığı görülmektedir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, kanser tedavisi sonrası, donor ve kendi oositi kullanımı arasında fark olmadığını gösteren çalışmaların sonuçlarının randomize kontrollü prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Fertilitede azalma, abortus, gestasyonel diyabet, preeklamspi, sezaryen oranları ile ilgili farklı sonuçlar olsa da tüm yayınlarda ağırlıklı ortak sonuç; preterm doğum, prematurite ve preterm doğum oranlarının arttığıdır. Bu komplikasyonlar; oluşan gebeliği terme kadar taşıyacak uterusun; kapasite, gebeliğin gelişimine adaptasyon ve fonksiyonunda az ya da çok, birçok faktöre bağlı değişmesi muhtemel kalıcı bir hasar olduğunu, kemoterapiinin radyoterapi gibi uterus üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir.

Bu nedenle son yıllarda çocukluk çağı, adolesan ve genç erişkin çağda kanser tedavisi görecek bireylerde, yönetim planına fertilitenin korunması danışmanlığının eklenmesi konusunda rehberler hazırlanması ve multidisipliner yaklaşıma onkofertilte, maternal fetal tıp ekibinin dahil edilmesi gerektiği öneriler arasına girmiştir.[29-31]

RADYOTERAPİNİN ETKİ MEKANİZMALARI: UTERİN ETKİLERİ

Kanser tedavisinin doku toksisitesi ve özellikle uterus üzerine toksik etkileri konusunda en çok çalışılan ve bilinen, radyoterapinin etkileridir. Radyotrapi etkilerinin fizyopatolojisi, öngörü ve korunma yöntemleri kemoterapötiklerin etkileri ile benzerlik gösterdiği için ön bilgi vermek ve karşılaşmakta yarar vardır.

Ionizan radyasyon, hücre çift zincirli DNA da kırıklar yaparak tahrip eder, çoğalmasını önler, sonuçta hücre ölümü ile sonuçlanır. Ayrıca hücre sıvısında radiolizis ile serbest oksijen radikalleri artmasına neden olur. Bu mekanizmalar ile hücre büyümesi engellenir, hücre yaşlanması ve apoptozis ile hücre ölümü gerçekleşir. Geç dönem etkiler de küçük damar hasarı ve regenerasyon kaynağı olan kök hücre azalmasıdır.[32,33]

Radyoteapinin uterus üzerine olumsuz etkilerini histolojik yapılara göre incelenebilir: Endometrial epitel, myometrium, uterus kanlanmasını sağlayan damarlar ve endometrial kök hücrelerdir. Uterin dokularda; oksidaitif stres ve mitokondrial hasar ile apoptozis ve hücre nekrozu, normal dokunun yerine fibrozis oluşmaktadır. Uterus dokularına olan hasar tam ya da kısmı, geri dönüşlü ya da geri dönüşsüz olabilir. Yerini kısmı veya tam olarak fibrözise bırakan dokuların fonksiyon kaybı olmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi benzer patolojik etkilere sahiptir, ancak radyoterapinin etkileri daha fazla ve kalıcı özellikte olma eğilimindedir. Tablo 1'de kemoterapi ve radyoterapinin etkileri karşılaştırılmaktadır.[12]

TABLO 1: Kemoterapi ve radyoterapinin uterusa etkilerinin klinik sonuçları.

	Kemoterapi	Radyoterapi
Yapısal Fonksiyonel Değişiklik		
Uterin volümde azalma	+	+
HRT rezistansı	-?	+
Uterin kan akım kaybı		+
Uterin kan akımı direnci		+
İnce endometrium		+
Gebelik		
Düşük gebelik oranı	+	+
Spontan aburtus	+	+
Gebelik başarısı	Daha çok embryo transferi gereksinimi	Düşük
Plasenta yerleşim anomalisi	-	+
Gebelik Sonucu		
Preterm doğum	+	+
Düşük doğum ağırlığı	+	+
SGA	+	+
İnce fibrotik uterus	-	+
Uterus rüptürü	-	+
Ölü doğum	-	+
İnce endometrium		+
Uterus rüptürü riski	+	
Ölü doğum	+	

Meaghan J. Griffiths, Amy L. Winship†, and Karla J. Hutt. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? Hum Reprod Update. 2020'den değiştirilmiştir.

KEMOTERAPÖTİKLERİN-DOXORUBİSİN'İN ETKİ MEKANİZMASI

DOXORUBİCİN'İN ETKİ MEKANİZMASI

Doxorubisinin kardiotoksisite yan etkisi önemli ve en iyi bilinen ajan olduğundan etki mekanizması incelenecektir. Farklı mekanizmalar ile etkisini göstermektedir. Genel olarak bölünen hücrelerin nükleik asitleri üzerinde üç mekanizma ile etki etmektedir;

1. DNA'ya İnterkalasyon: Hücreye giren Doksorubisin, proteazomun 20S alt birimine bağlanarak DOX-proteazom kompleksi oluşturur. Bu kompleks sayesinde nükleus porlarından geçebilir hale gelir. Böylece Doksorubisin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileşerek farklı mekanizmalarla hücrelerde hasara neden olur.[34]

2. Topoizomeraz inhibisyonu ile DNA hasarı: DNA topoizomeraz replikasyon, transkripsiyon ve rekombinasyon sırasında zincirin açılıp kapanmasında anahtar rol oynar. Replikasyon için DNA zincirini kırarak, Topoizomeraz II kompleksini stabilize etmekte, DNA çift sarmalının yeniden kapanmasını önlemektedir. Bu yolla Doksorubisin replikasyon sürecini durdurmaktadır. Ayrıca RNA ve DNA polimerazları inhibe ederek replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini durdurmaktadır.[35]

Diğer mekanizmaya göre ise Doksorubisin'in, RNA ve DNA polimerazları inhibe etmesi sonrasında replikasyon ve transkripsiyon süreçleri durdurmaktadır.[36]

3- Doksorubisin'in, DNA ve Hücre Zarı Hasarını İndükleyen Serbest Radikaller Üretmesi

a. NADH dehidrogenaz varlığında Doksorubisin, sitokrom P450 redüktaz aracılı reaksiyonda elektron alıcısı olarak hareket ederek Doksorubisin'in kinon yapısının oksitlenerek bir semikinon-serbest radikali haline gelmesine neden olur. Bu radikaller DNA bölünmesi ve bozulmasına neden olarak oksidatif hasara ve deoksiriboza neden olur. Oksijen molekülünün bu reaksiyona dahil olması ile oksidasyon ile süperoksitler, hidroksil radikalleri ve peroksitler gibi DNA'ya fazla hasar veren reaktif-serbest radikaller üretir.[37,38]

b. Doksorubisin tedavisi demir metabolizmasını da etkiler. Aldoketo redüktazlar, Doksorubisin'in 13. karbon atomunun yan zincir karbonil grubunu bir OH^- grubuna dönüştürerek ikincil bir alkol olan doksorubisinole dönüşmesini sağlarken; daha sonra bu kimyasal form sitoplazmik akonitazdan demiri serbest bırakarak demir metabolizmasını bozar ve ardından oksidatif strese yol açar.[37]

c. Anti-kanser ilaçları mitokondriyal membran geçirgenliğinde ani bir artış ile sitokrom c'nin salınmasına neden olmakta, Doksorubisin kaynaklı peroksidasyonun bir sonucu olarak apopitozis yolunun indüklenmesine yol açmaktadır.[37]

Doksorubisin ve metaboliti olan doksorubisinol, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını indükleyebilmekte, bu da sarkomerik düzensizliğe ve miyofibril bozulmasına yol açan Ca^{2+} aşırı yüklenmesine neden olabilmektedir.[34,39] Dikkat edilirse, her iki kanser tedavi metodunun da temel etkileri; DNA hasarı, serbest radikal oluşumu, oksidan kapasitesinde artış ve apoptozistir.

RADYOTERAPİNİN UTERUSA ETKİLERİ

Radyoterapinin etkileri kemoterapi gibi sistemik değil odaklandığı bölgeye sınırlıdır. Ancak yapılan çalışmalarda özellikle kalpte, radyoterapi alanı dışındaki organlarda, radyoterapiye bağlı toksisite, fibrozis gelişebileceği gösterilmiştir.[40,41] Pelvisteki jinekolojik, genitoüriner, ve gastrointestinal malignileri tedavi etmek için radyoterapi kullanılır. Pelviste radyasyona en duyarlı doku ince bağırsaklardır. Radyoterapi rektum, anüs, kemik ve kemik iliği, mesane, üretra, üreter, vajen, uterus, overler ve testisleri etkiler. Tedavi sırasında ve hemen sonrasında, ayrıca uzun dönem patolojik etkiler görülür.

Ovaryen yetmezlik dışında, radyoterapi uterusu da etkileyerek geri dönüşsüz hasarlar yapabilir. Radyasyonun uterusa başlıca etkileri, uterin damarlarda hasar, uterus hacim ve elastisisinde azalma, myometrial fibröz ve nekroz, endometrial atrofi ve yetmezliktir. Ülser ve nekroz aylar sürebilir, hasar gören doku dens kollajene yerini bırakır. Serviks atrofik ve elastisitesini kaybetmiş hale gelir.[40-42]

Radyoterapi; uterusta küçülme ve kan akımında azalma, erken gebelik kaybı ve preterm doğuma sebep olur.[43] Radyoterapinin uterusa etkisi yaşa göre değişir, çocukluk çağı erken dönemde etkisi daha

küçük uterus ile sonuçlanır. Hormon replasmanı uterusta bir miktar büyüme sağlasa da kontrol gurubundan daha küçük kalır, kan akımı ve endometrium ise kontrol grubu ile eşdeğerdir.[44] Bir çalışmada uterin kanama nedeni ile 1817 kadına 24 Gy RT uygulandı. 19 kadında oluşan 33 gebeliğin ancak 6'sı doğum ile sonuçlandı.[45]

Çocukluk çağında maruz kalinan maruziyet, uterusun yetişkin yaşka ulaşması gereken volümünü de sınırlamaktadır.[46] Erişkinlerde 12 Gy total vücut radyasyonu anlamlı uterin hasara neden olur. Çocukluk çağında uterusa odakalanmış >25 Gy radyasyon, uterusta kalıcı hasara neden olur. Fakat hangi dozdan sonra gebeliğin devam ettiremiyebileceği konusunda fikir birliği yoktur.[47] Teh ve ark. erişkinlerde >45 Gy, çocuklarda >25 Gy nin üzerindeki dozlarda gebelikten kaçınılmasını önermektedirler.[42] Radyasyon ayrıca, plasenta akreata spektrumu, fetal malpozisyon, preterm eylem ve preterm doğuma neden olabilir. Bu değişiklikler sık olmasa da uterus rüptürüne zemin hazırlar. Birçok çalışmada radyasyon ve kötü gebelik ve neonatal prognoz arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Kötü prognoz radyasyon dozu ile de ilişkili bulunmuştur.[45-54]

SİSTEMİK KEMOTERAPİNİN UTERUSA ETKİSİ

Kemoterapötiklerin uterus üzerine olumsuz etkisi olduğu güçlü klinik gözlemdir. Etki mekanizmaları bilindiğinde korunma ve tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

Radyoterapiden farklı olarak kemoterapinin etkileri lokal değil, sistemiktir. Literatürdeki birçok çalışma, radyoterapi ve kemoterapinin beraber kullanılmış olduğunun farkında olarak okunmalıdır. Kemoterapi over toksistesinin oluşturduğu hipoestrojenemi ve direk uterus katmanlarına etki şeklinde olabilir.

Bir çok kemoterapötik vardır. Kardiotoksik olması nedeni ile toksisitesi en iyi ajan Antrasiklinler ve özellikle Doxorubisindir. Myokarda, iskelet sistemi kaslarına, başta damar duvarı olmak üzere, üriner sistem, mide barsak sistem düz kaslarına etkileri nedeni model olarak incelenecektir.

OVARYUMDAKİ TOKSİK ETKİSİ

Bazı kemoterapötik ilaçların ovaryumlar içindeki primordial oositlerin rezervini azalttığı, yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajan olan Doksorubisin'in ise ovaryum toksisitesini indüklediği gösterilmiştir.[55,56] Doxorubibisin etkisinde kalmış matur oositlerde DNA hasarı, apoptozis ve sitoplazmik değişiklikler görülür. Tüm over dokusu yanında aynı şekilde primordiyal foliküller de oosit ve granüloza hücrelerinde apoptotik hasarlar gösterilmiştir.[56] Doksorubisin içeren protokollerle tedaviyi takiben amenore gelişme riski, kadının yaşına bağlı olarak %20 ila %80 arasında değişmektedir.Bu etki 30-39 yaşta %20 iken 40 yaş üstünde %80'lere varmaktadır. Ovaryum korteksinin stromasında fibrozis bulgusu ve kapiller damarlarda oluşan değişiklikler, over hasarının endovasküler hasar sonucunda olduğunu düşündürmektedir.[57] Primordiyal ve gelişmekte olan foliküllere direk etki ile stromal damar sistemine olan etki ile hücrelerde nekroz, ovulasyon oranlarında azalma olur.[57,58]

Doksorubisin, kullanımı sonrasında granüloza hücrelerinde ROS üretiminin arttığı, mitokondriyal membran potansiyelinin azaldığı; Bcl-2, p53 ve Bax mRNA ekspresyonlarının arttığı ve bundan dolayı Doksorubisin'in granüloza hücrelerinin apopitozisini indükleyebileceği gözlenmiştir.[59]

DOXORUBİSİNİN ETKİSİ

Doxorubisin tek veya çoğu zaman olduğu gibi kombinasyonları kullanılmaktadır. Tedaviden fertilite sorunu ile karşılaşana kadar geçen süre değişkendir, bu süre içinde bazı etkiler geri dönüşlü olmuş olabilir. Gonadotoksik etkiler uterusu da etkiler. Bu etkileri belirleyen tek faktör uterotoksik ajan yanında, yaş, hormonal, aktivite, aynı zamanda uygulanan cerrahi tedavi gibi faktörler sayılabilir. Bu nedenler ile net olarak spesifik ajanın, spesifik dokuya, uterusa etkisini saptamak her zaman olası değildir. Doxorubisinin kardiotoksite etkisi, mekanizması, öngörü, tanı ve tedavisi en çok çalışılmış ajandır. Uterus kas yapısında bir organ olduğu için, uterotoksik etkileri değerlendirirken kardiotoksik etkileri model almak uygun görünmektedir.

Yukarıdaki klinik gözlemlere göre uterusa olan etkilere bağlı fertilitede bir miktar düşüş erken doğum ve düşük doğum ağırlıdır. Bu gözlemler; fertilitedeki düşüş endometrial hasar, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı bazı yayınlarda bildirilen preeklampsi sıklığı artışı, myometrial kapasitenin azalması ve vasküler yapıdaki hasar sonuç olduğu düşünülebilir.

Kemoterapötikler kural olarak hızlı bölünen hücrelere etkilidirler. Endometriumda hızlı bölünme var ancak myometirum ve damarlarda hızlı bölünme yoktur. Doxorubisin beyin, karaciğer, böbrekler, akciğer, iskelet kan damarları yanında iskelet sistemine toksist etkileri olduğu göstrilmiştir. Kardiotoksik olan doxorubisin kalp, iskelet, damar düz kasları ve mesane düz kaslarına da toksik olduğu gösterilmiştir. Myometriumda düz kaas olduğu için aynıetkilerin olması beklenmektedir.[60-62]

Doxorubicin'in, somatik hücrelerde apoptozisin güçlü bir aktivatörü olduğu bildirilmiştir. Bu etkisini hedef hücrelerin mitokondriyonlarında ve çekirdeğinde DNA hasarı ve oksidatif stres oluşturarak göstermektedir.[63,64]

Ayrıca kalpte olduğu gibi diğer doku ve kaslardada küçük vasküler yapıdaki hasarlar etkilerinin önemli bir aracıdır. Mouse modelinde yaptıkları çalışmada, kalp kasında endotel hasarı, permeabilitede artış ve perivasküler fibrin depozisyonu saptandı. Bu değişiklikler karaciğer ve akciğer damarlarına göre daha fazla idi.[65]

Uterusun histolojik yapısı dışarıdan içeriye doğru; adventisiya-periton, myometrium düz kastabakası, lamina propriya ve endometriumdan oluşmaktadır. Ayrıca bütün bu tabakaları özellikle myometrium ve endometriumu besleyen damarlardan ibarettir. Bu histolojik yapıların, yaş, ovaryen hormonal aktivite ve gebelik durumuna göre yapı ve fonksiyonu değişmektedir. Uterin vasküler yapıda olacak değişiklikler, bütün bu yapıların yapı ve fonksiyonunu etkilemektedir.

Doxorubisinin kardiotoksik etkisi tam bilinmemekle beraber, ROS mitokondri hasarı apoptozis ve doku nekrozu, daha sonra fibrozis gelişimidir. Myometrial nekroz ve fibrozis, uterus hacmini ve elastisitesini azaltmakta, endometrial atrofi ve yetersizliğe, gebeliği besleme ve adaptasyon kısıtlamasına yol açmaktadır. Ratlarda yaptıkları çalışmada doz ile doğru ve kardiak etilenme ile körele kas gücü kaybı saptandı.[66] genelkas sisteminde tedaviden sonra da devam eden sarkopeni, atrofi ve güç kaybı olduğu gösterilmişrtir.[67]

Tarpey ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna bağlı kontraltilitenin bozulduğu, kas atrofisine neden olduğu, antrasiklin grubu kemoterapötikler tedaviden sonra da devam eden myotoksisteye neden olduğu, kas ağrısı, güçsüzlük ve atrofiye neden olduğunu saptamışlardır.[68]

Iguchi ve ark. ise rat çalışmasında Doxorubisinin, düz kas fonksiyonunu etkilediği, sistemik kullanımda mesane kasında hipertrofi, sık idrara çıkma, kontraktilitede zayıflama ve gevşemede yavaşlama saptanmıştır.[69]

Bütün bu deneysel çalışmalar ve klinik veriler myotoksisitesi olan kemoterapötiklerin kalp, iskelet sistemi, mesane barsak ve damar kasların toksik olan ajanların uterusta da toksik olma potansiyeli olduğunu, utrusun fonksiyonlarında kısmı veya tamamen, kısa ve uzun dönem, geçici veya kalıcı etkiler yapabileceğini göstermektedir. Ancak bu konuda uterin fonksiyonları değerlendiren deneysel ve prospektif klinik çalışma yoktur. Konu deneysel ve klinik çalışmalara açıktır.

UTERİN ETKİYİ ÖN GÖRMEK MÜMKÜN MÜ?

Kemoterapötiklerin toksik etkileri sistemiktir. Kardiotoksistesi ve myotoksistesi iyi bilinen Doxorubisin, kalp yanında beyin, karaciğer, böbrek, akciğer, isklet, kan damarları, ve iskelet kaslarına da toksit etkiye sahiptir.[60-63] Kalp, karaciğer, böbrek ve akciğer kısmen iskelet kasları etkilendiğinde hayati fonksiyonel organlar olduğundan ve erken klinik bulgu verdiğinden, toksisiteleri daha erken dikkat çeker. Bu konularda daha çok çalışmalar yapıldı, tanı ve önlem konuları bir çokçalışmaya konu olmuştur.

Uterotoksiste ise, hayati herhangi bir fonksiyonu etkilemediğinden erken dönemde dikkat çekmez, varsa da farkına varılmaz. Uterusun fonksiyonelliği ancak gebelik istemi, gebelik, doğum eylemi ve doğumdan sonraki erken dönemde farkedilebilir. Sonuçta oluşan toksisite ister kardiotoksiste ister diğer

organ toksisteleri olsun, doku farkı olmakla beraber toksistenin derecesini göstermektedir. Kalp, akciğer, böbrek ve iskelet sisteminde toksisiteyi erken tanımak için klinik ve laboratuvar parametreler önerilmiştir. Bunlar doku ve organa spesifik olanlar yanında, genellikle sistemik etkiye bağlı immun sistemin ve dokuların verdiği cevabı yansıtmaktadır. Toksisite derecesi, olası uterin toksisitenin de paralel olabileceği varsayımı ile kullanılan klinik ve laboratuvar belirteçler uterus toksisitesi hakkında fikir verebilir.

KULLANILABİLECCEK BAŞLICA BELİRTEÇLER

Genel oksidan ve antioksidan aktivite, inflamatuar cevap yanında doku ve organa özel çok sayıda belirteç tanımlanmıştır. İlacın etkisi yanında kişisel genetik özellikler de toksisteyi belirlediği için bu konuda da çalışmalar yapılmakta ve duyarlı bireylerde mümkünse kullanmama yoluna gidilmektedir.

Ayrıca son zamanlarda gerek radyoterapi gerekse kemoterapinin toksik etkilerini izlemek için mRNA ile ilgili çalışmalarda yapılmaktadır.

Uterus için spesifik markır tanımlanmamıştır. Kalpte olduğu gibi sonografik ve doppler ile değerlendirme, MRI ile görüntüleme, hormonal ve gebelik denemesine cevap kaba bir değerlendirme aracı olabilir. Ultrasoogafik olarak uterusun boyutlarıı myometrial kalınlık, endometrium kalınlığı ve hormonal uyarıya verdiği cevap, uterin arter ve spiral arterlerde kan akımı, ve direnç parametreleri ve gebelik isteminde spontan veya yardımcı üreme teknikleri ile implantasyon oranı, abortus sıklığı, gebeliklerin doğum haftası, doğum ağırlığı gibi parametreler toksiste ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu parametreleri klinik olarak görünebilirliği tedaviden belli bir zaman sonra olacağından ilişkilendirilemeyebilir. Bu nedenle genel toksisite ve kalp, akciğer, karaciğer, böbrek gibi fonksiyonel organların toksisite derecesini değerlendirmek gelecekte karşılaşacağımız olası uterin etkilenme derecesi hakkında fikir verebilir.[70,71]

Radyoterapiye bağlı toksistede en yaygın çalışılan akciğer toksistesine bağlı pulmoner fibrozistir. Pulmoner fibrozis geri dönüşsüz, dispne, solunum fonksiyon testlerinde bozulma ve solunum yetmezliği ile sonuçlanan ciddi bir komplikasyondur. Ön görüsü, korunma ve erken yönetim torakal radyoterapi alacak hastalarda hayati öneme sahiptir. Bu konuda çalışılan ve ümit veren belirteçler radyotrapinin, oksidasyon, inflamasyon, mitokondrial hasar, apoptozis, hücre nekrozu ve fibrozise bağlı değişen; klinik, laboratuvar parametreler ve genetik yatkın bireylerin saptanmasıdır. Kinik testler yanında, çalışılan başlıca laboratuvar testleri: 1-İmmun hücreler: T-hücre alt grubu, NLR (Neutrophil-lymphocyte ratio), IL-1β, IL-6, 2-İnflamasyon ile ilişkili belirteçler: IL-8, IL-10, CRP, TGF-β 3-Fibrozis ile ilişkili faktörler: ET-1, KL-6, PAI-1, 4-Kemokinler, CCL2/MCP-1, 5- Diğer proteinler: IFN-γ, SP-D ve 6 miRNAs: miR-21, miR-140 sayılabilir. Ayrıca genetik olarak yatkın SNP variantlarının saptnaması da çalışılan konular arasındadır. Önerilen ön görü; genetik yatkınlığın saptanması, klinik parametreler ve biologic değişkenlerin kombinasyonundan oluşan bir modeldir. Pratikte uygulanabilecek ideal öngörü ve erken tanı modeli yoktur, bu nedenle bu alandaki çalışmalar devam etmektedir.[70,71]

Son zamanlarda bu mantıkla hareket eden çalışmalar yapılmaktadır. Tek bir organ toksistesi değil, kalp, karaciğer, böbrek, ve beyni içeren bir organ ve dokuya ait metabolitler çalışılarak genel toksisite değerlendirilmesi önerilmektedir. Geng ve ark. 21 parametreli kalp, karaciğer, böbrek ve beyne ait metabolik parametre ile amino asit,enerji ve lipid metabolizmalarında değişiklikler olduğunu göstermişlerdir.[72]

Uterusa etkilerin değerlendirilmesi, indirek ve direk değerlendirme yapılabilir. İndirek değerlendirme de ovaryen fonksiyonlar değerlendirilerek uterus aktivitesinin olup olmayacağı söylenebilir. Çünkü uterus aktivitesi ve fonksiyonu over hormonlarına bağımlıdır. Direk değerlendirme de uterus myometrium, endometrium ve bu katmanları besleyen damarların değerlendirilmesi ile mümkündür. Uterus hacmi ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülebilir. Özellikle radyoterapi sonrassı uterin volümün azaldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir.

UTERUSA ETKİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Utrusun gerçek hasarını ortaya koyacak, endometrial reseptivite, implantasyon, plasentasyon, fetal nutrisyon kapasitesi ve myometrial fonksiyonu değerlen-

diren çalışma yoktur.

Genel öneri, radyoterapi sonrası uterus morfolojisini değerlendirmek için endometrial örnekleme, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabileceği şeklindedir.[42] Ancak bunu destekleyen veri yoktur.[73] Kemoterapi sonrası uterin değerlendirme önerileri henüz rehberlere girmemiştir.

Endometrium

Endometial reseptivite değerlendirmesi (ERA), günleme 1975 yıllardan itibaren noyes kireterlerine göre yapılmaktadır, ancak bunun yeterli olmadığı, immunhistokimyasal yöntemlerin daha etkin olduğu belirtilmektedir.[70-73] Endometrial reseptiviteyi değerlendirmek için ayrıca moleküler testler de önerilmiştir. Ancak bu testler, sınırlı sayıda ve normal fertil bireyler veya tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan bireyler üzerinde çalışılarak başarısı gösterildiği için klinik etkinliği sorgulanmaktadır.[74-76] ERA testleri invazif girişim gerektirir ve yapıldığı menstrüle siklus durumunu gösterir. İşlemin yapıldığı siklus gebelik için kullanılamayacak olması dezavantajlarıdır. Lee ve ark. servikal sekresyonda DNA gene metilasyon profilinin değerlendirilmesinin invazif olmayan alternatif olacağını belirtmektedir.[77]

ERA testlerini iyi prognozlu olgularda gebelik başarısını gösterebileceği, iyi prognozlu ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olguların beraber değelendirilmesi gerektiği Bassil ve ark. tarafından belirtilmiştir. Konumuz ile ilgili bu testlerin başarısını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.[78-82]

Renkli Doppler Üç/Dört Boyutlu Ultrasonografi

Uterus volüm hesabı, kan akımı, endometrial kalınlık değerlendirmesi için kullanılabilir. Bu alandaki çalışmalar RT almış çocukluk çağı olgularda yapıldığı için erişkin yaşta RT ve KT alan bireyler için yol gösterici olamaz. RT alan çocuklarda ultrason ile saptanan düşük uterin hacim ve azalmış Doppler kan akımı kötü gebelik prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların uterus fonksiyonu ve gebelik başarısı ile korelasyonunu ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Uterus volüm azlığı, çocukluk yaşta alınan RT den daha çok etkilenmektedir. HRT'ne cevap verse de hacmi hala daha küçük kalmaktadır.[42,83]

Endometrial Kalınlık

Endometriumun <7 mm veya >14 mm olması implantasyon ve gebelik başarısı düşüşü ile ilişkilendirilmiştir.[84,85]

Endometriumun 7 mm üzerinde olması gebelik başarısı ile koreledir. Ancak Kasius ve ark.nın yaptığı metaanalizde, 7 mm'nin gebelik başarısını öngörmek için siklus yönetiminde kriter olarak kullanılması için verilerin yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır.[86,87]

Doppler Kan Akımı Değerlendirmesi

Doppler kan akımı değerlendirmesi çalışmaları da IVF olgularında gebelik başarısını değerlendirmek için yapılmıştır. Kan akımının yüksek olduğu olgularda gebelik başarısı daha yüksek bulunmuştur.[88]

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

RT sonrası yapılan uterus MRI değerlendirme çalışmalarında; T2 kesitlerde sinyal derecesi, endometrial kalınlık, myometrium-endometrium zonu, ve servikal uzunluk değerlendirilebilir. Yüksek Tesla değerine sahip araştırma amaçlı kullanılan MRI ile myometrial doku ve endometrium bazal tabakasını daha iyi değerlendirme potansiyeline sahiptir.[89-92]

Uterin etkilenmenin olup olmdığının ve fonksiyonel kapasitenin en iyi değerlendirme yöntemi myometriumun morfometrik histopatolojik incelenmesi ve gebeliğin denenmesidir.

KORUNMA VE TEDAVİ

Kemoterapötik toksisitenin diğer organlar üzerindeki etkilerini önlemek, azaltmak ve tedavi etmek için çok sayıda çalışma olmasına rağmen, gerektiğinde vazgeçilebilecek bir organ gözü ile bakılan ve ancak doğurganlıkta hatırlanan organ olan uterus toksistesinin önlem ve tedavisi için sınırlı sayıda deneysel çalışma vardır.

Kardiotoksisete antrasiklinlerin kullanımlarını sınırlayan önemli bir komplikasyondur. Bu neenle bu alanda çok çalışma yayımlandı. Doxorubisinin etki mekanizması ve kardiotoksik etkisi kısmında serbest okjijen radikalleri oluşumu ve demirin serbest kalmasını anlatılmıştı. Genellikle koruyucu olarak bu mekanizmaya yönelik aktioksidanlar önerilmektedir.

ÖNERİLEN AJANLAR

Ace (Angiotensin-Converting Enzymes) İnhibiörleri

Bu ilaçlar kalp yetmezliğive hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Bunların aynı zmanda anti-oksidan etkili oldukları Doksorubisine bağlı kalp disfonksiyonunda mitokondriyi koruyarak ve serbest radikal oluşumunu azaltacak etki ettikleri gösterildi. Uzun dönem kullanımdan sonra etkileri azalmaktadır.[93,94] Yan etkileri bir diğer dezavantajlarıdır.

Dexrazoxane

*Antrasiklin toksistesine karşı kullanılmak amacı ile FDA o*nayı olan tek ajandır. Ucu açık kıskaca dönüşür, doxorubisin-Fe+3 kompleksi demirini bağlar. Ayrıca direk demire bağlanarak demirin ionlar ile serbest radikal oluşumunu engeller.[95-97]

Önerilen Diğer Koruyucu ve Yöntemler

Metformin platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) düzeyini arttırarak ve H_2O_2 düşürerek etki eder. Rezveratrol ROS üretimiazaltır, glutatyon, süperoksid dismutaz ve katalaz aktiviteisini arttırır.

Eritropoietin, apotozisi azaltır. Statinler: apoptozisi engeller, sildefanil, kardiomyosit apoptozisinin azaltır, mitokondrial membran potansiyelini koruyarak myofibril bütünlüğünü devam ettirir.[98]

Flavinoidler güçlü antioksidan fitokimyasallardır. Bunlardan Venoruluton, Rutin, Quercetin bu amaçla çalışılan fitokimyasallardır .Mitokondrial divizyon inhibitörü (mdivi-1), luteolin, Melatonin, Echinochrome.[94,99]

Egzersizin kalp ve kas sağlığı yanında, gonadlar dahil bir çok organı DOXO toksistesine karşı koruduğuna dair yayınlar mevcuttur. Bu durumda uterus nasıl egzersiz yaptırabileceğimiz sorumuzun cevabı da bu çalışma ile cevaplanmış oldu.[100-102]

Estrojen, serbest oksijen radikalleri inhibisyonu ile apotozisi önlüyor.[103]

Quercetin, estrojen yokluğunda estrojen gibi etki gösteriyor, over ve uterus ve diğer dokularda da etkilidir.[104,105]

Propolisin ve balın doxorubisinin multiorgan toksistesine karşı oksidatif stresi, inflamasyonu ve apotozisi azaltarak koruyucu etki gösterdiğini bildiren rat çalışmaları vardır.[106,107]

SONUÇ

Bütün bu çalışmaların sonucunda; başarılı sağlıklı gebelik ve eve bebek götürme başarısı, sadece sağlıklı embriyo elde etmekle başarılamayacağı, embriyonun başarılı implantasyonu için sağlıklı endometrium, gebelik büyüme gelişmesine uygun genişleyebilen myometrial dokuya, gebelik süresince kompetan bir servikse, doğum eyleminde ve postpartum erken dönemde etkin kasılabilecek myometrial performansa ihitiyaç olduğunu götermektedir.

Fertilite koruyucu girişimlerde, gonadlar yanında uterus üzerine de kemoterapinin etkileri olacağını göz önünde bulundurarak planlanmalıdır. Gebelik başarısı bakımında toksisite potansiyeli olan radyoterapi, kemoterapi gibi tedavilerin akut etkisi daha erken ve dramatik görüldüğü için dikkati daha çok çekmekte, ancak oluşacak embiyonun implantasyonu ve gebeliğin term veya viabilite sınırlarına kadar uterus poansiyelinin yeterli olup olmadığının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Tedavi sırasında ve sonrasında önleyici ve tedavi edici yaklaşımlarda bulunulmalıdır. Uterusa özel koruyucu bir ajandan bahsetmek mümkün görünmemektedir. Kemoterapötiklerin ve radyasyonun utrustan önce diğer hayati organlarda toksik etkisi bulgu vermektedir. Tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında diğer organlar yanında uterusun dikkate alınması ve değerlendirilmesi, hasta danışmanlığının bir parçası olması gerekmektedir. Bu organlara yönelik yapılacak erken tanı, önleyici ve tedavi edici girişimler uterusa da yaralı olacağı düşünülmektedir. Kanser tanısı alıp tedavi alacaklar, çocukluk ve üretkenlik yaş grubunda ise tedavi planlama aşamasında muldisipliner yaklaşım ile tedavisinin, mevcut veya gelecekte fertilitesini en az etkileyecek ve koruyacak şekilde planlanması hedeflenmelidir. Gebelik planlama aşamasında çevrim içi profesyonel danışmanlık sitelerinden yararlanmak mümkündür. ABCIP (Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy) https://www.ab-cip.org/ask-for-advice gibi.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-

dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Mehmet Zeki Taner, Gülnur Kapanoğlu;* ***Tasarım:*** *Mehmet Zeki Taner, Gülnur Kapanoğlu;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Mehmet Zeki Taner, Gülnur Kapanoğlu;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Mehmet Zeki Taner, Gülnur Kapanoğlu;* ***Kaynak Taraması:*** *Mehmet Zeki Taner, Gülnur Kapanoğlu;* ***Makalenin Yazımı:*** *Mehmet Zeki Taner;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Mehmet Zeki Taner, Gülnur Kapanoğlu.*

KAYNAKLAR

1. (Erişim tarihi:12.03.2023) [Link]
2. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. Cancer Epidemiol. 2021;71(Pt B):101662. [Crossref] [PubMed]
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33. [Crossref]
4. Gallicchio L, Devasia TP, Tonorezos E, Mollica MA, Mariotto A. Estimation of the Number of Individuals Living With Metastatic Cancer in the United States. J Natl Cancer Inst. 2022;114(11):1476-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Patterson P, McDonald FE, Zebrack B, Medlow S. Emerging issues among adolescent and young adult cancer survivors. Semin Oncol Nurs. 2015;31:53-9. [Crossref] [PubMed]
6. Barr RD. Adolescents, young adults, and cancer-the international challenge. Cancer. 2011;117:2245-9. [Crossref] [PubMed]
7. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation† The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. Human Reproduction Open. 2020:4;1-17. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers 2018 LTFU Resource Guide. [Link]
9. (Erişim Tarihi: 12.03.2023) [Link]
10. National Cancer Institute. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®)_Health Professional Version (Online) [Erişim Tarihi: 02. Şubat 2023]. [Link]
11. Meaghan J. Griffiths,Amy L. Winship†, and Karla J. Hutt. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? Hum Reprod Update. 2020 Feb 28;26(2):161-73. [Crossref] [PubMed]
12. van de Loo LEXM, van den Berg MH, Overbeek A, van Dijk M, Damen L, Lambalk CB, et al. DCOG LATER-VEVO Study Group. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. Fertil Steril. 2019;111(2):372-80. [Crossref] [PubMed]
13. Fang Deng, Xiuan Gao, Limian Xu, Weijie Li, Zubing Mei, Caijun Xie. Obstetric and perinatal outcomes in female survivors of childhood or adolescent cancer: Protocol of a meta-analysis of population-based cohort studies. PLoS One. 2022;17(9):e0273561. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Gerstl B, Sullivan E, Chong S, Chia D, Wand H, Anazodo A. Reproductive outcomes after a childhood and adolescent young adult cancer diagnosis in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. J Adolesc Young Adul. 2018;7:627-42. [Crossref] [PubMed]
15. AZgardau A, Ray JG, Baxter NN, Nagamuthu C, Park AL, Gupta S, Nathan PC. Obstetrical and Perinatal Outcomes in Female Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Population-Based Cohort Study. J Natl Cancer Inst. 2022;114(4):553-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, Su HI, Winther JF, Hudson MM, Levine JM, Wallace WH. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. J Clin Oncol. 2018;36(21):2169-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Cathrine Everhøj, Filippa Nyboe Norsker, Catherine Rechnitzer, et al. Effects of early maternal cancer and fertility treatment on the risk of adverse birth outcomes. EClinicalMedicine. 2022(4):46:101369. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Farland LV, Stern JE, Hwang SS, Liu CL, Cabral H, Knowlton R, Gershman ST, Coddington CC 3rd, Missmer SA. Early-life cancer, infertility, and risk of adverse pregnancy outcomes: a registry linkage study in Massachusetts. Cancer Causes Control. 2021;32(2):169-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Anne-Lotte LF van der Kooi, Kelsey YW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA, Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer. 2019;111:126e-37. [Crossref] [PubMed]
20. Haggar FA, Pereira G, Preen D, Holman CD, Einarsdottir K. Adverse obstetric and perinatal outcomes following treatment of adolescent and young adult cancer: a population-based cohort study. PLoS One. 2014;9(12):e113292. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Kaidar-Person O, Yoeli-Ullman R, Pillar N, Paluch-Shimon S, Poortmans P, Lawrence YR. Obstetric complications at time of delivery amongst breast cancer survivors: A population-based cohort study. Breast. 2022;62:170-78. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. D'Ambrosio V, Vena F, Di Mascio D, Faralli I, Musacchio L, Boccherini C, Brunelli R, Piccioni MG, Benedetti Panici P, Giancotti A. Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2019;178(3):485-92. [Crossref] [PubMed]
23. Mu-oz E, Fernandez I, Martinez M, Tocino A, Portela S, Pellicer A, García-Velasco JA, Garrido N. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. Fertil Steril. 2015;103(1):205-13. [Crossref] [PubMed]
24. Luke B, Brown MB, Missmer SA, Spector LG, Leach RE, Williams M, Koch L, Smith YR, Stern JE, Ball GD, Schymura MJ. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. Hum Reprod. 2016;31(1):183-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Marklund A, Nasiell J, Berger AS, Fagerberg A, Rodriguez-Wallberg KA. Pregnancy Achieved Using Donor Eggs in Cancer Survivors with Treatment-Induced Ovarian Failure: Obstetric and Perinatal Outcome. J Womens Health (Larchmt). 2018;27(7):939-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016;123(9):1471-80. [Crossref] [PubMed]

27. Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N, Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;70:81-91. [Crossref] [PubMed]
28. Rodriguez-Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman-Pukk C, Lindqvist PG, Nasiell J. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. Gynecol Endocrinol. 2019;35(4):314-9. [Crossref] [PubMed]
29. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, et al. ; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021;22(2):e45-e56.
30. Leontien C M Kremer, Renée L Mulder, Kevin C Oeffinger, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(4):543-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Rovirosa Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, Andrés M, Bassas L, Ceballos-Garcia E, Domingo J, Manau-Trullas D. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2022;24(2):227-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Pratson CL, Larkins MC, Karimian BH, Curtis CM, Lepera PA, Brodish BN and Ju AW. The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy. Front. Oncol. 2021;11:707418. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Sia J, Szmyd R, Hau E, Gee HE. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death: A Primer. Front Cell Dev Biol. 2020;8:41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Varela-López A, et al. An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients. Food Chem Toxicol. 2019;134(Suppl. 1):110834. [Crossref] [PubMed]
35. Chen SH, Chan N-L, Hsieh T. New mechanistic and functional insights into DNA topoisomerases. Annu Rev Biochem. 2013;82(1):139-70. [Crossref] [PubMed]
36. Baxter-Holland M, Dass CR. Doxorubicin, mesenchymal stem cell toxicity and antitumour activity: implications for clinical use. J Pharm Pharmacol, 2018;70(3):320-27. [Crossref] [PubMed]
37. Liu B, Li H, Qu H, Sun B. Nitric oxide synthase expressions in ADR-induced cardiomyopathy in rats. BMB Rep. 2006;39(6):759-65. [Crossref] [PubMed]
38. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. Pharmacogn Rev 2010;4(8):118. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Burridge PW, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2016;22(5):547-56. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, Palomba S, Caserta D. Radiations and female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):112. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Tanno B, Novelli F, Leonardi S, Merla C, Babini G, Giardullo P, et al. MiRNA-Mediated Fibrosis in the Out-of-Target Heart following Partial-Body Irradiation. Cancers (Basel). 2022;14(14):3463. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. Biomed Res Int. 2014;2014:482968. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Dehghan T, Mozdarani H, Khoradmehr A, Kalantar SM. Effects of gamma radiation on fetal development in mice. Int J Reprod Biomed. 2016;14(4):247-54. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, et al. British Childhood Cancer Survivor Study. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(8):2239-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Critchley HO, Wallace WH, Shalet SM, Mamtora H, Higginson J, Anderson DC. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(5):392-4. [Crossref] [PubMed]
46. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(12):1265-72. [Crossref] [PubMed]
47. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5307-14. [Crossref] [PubMed]
48. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. J Hum Reprod Sci. 2015;8(1):3-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Tang M, Webber K. Fertility and pregnancy in cancer survivors. Obstet Med. 2018;11:110-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Cohen LE. Cancer treatment and the ovary: the effects of chemotherapy and radiation. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:123-5. [Crossref] [PubMed]
51. Winther JF, Boice JD Jr, Svendsen AL, Frederiksen K, Stovall M, Olsen JH. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. J Clin Oncol. 2008;26(26):4340-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Norwitz ER, Stern HM, Grier H, Lee-Parritz A. Placenta percreta and uterine rupture associated with prior whole body radiation therapy. Obstet Gynecol. 2001;98(5 Pt 2):929-31. [Crossref] [PubMed]
53. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(5):1304-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. Oncologist. 2006;11(2):96-110. [Crossref] [PubMed]
55. Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Rizel S, Stemmer SM, Tzabari M, Shalgi R. Doxorubicin-induced apoptosis in germinal vesicle (GV) oocytes. Reprod Toxicol. 2010;30(4):566-72. [Crossref] [PubMed]
56. Morgan S, Lopes F, Gourley C, Anderson RA, Spears N. Cisplatin and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin. PLoS One. 2013;8(7):e70117. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Ben-Aharon I, Bar-Joseph H, Tzarfaty G, Kuchinsky L, Rizel S, Stemmer SM, Shalgi R. Doxorubicin-induced ovarian toxicity. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Chatterjee R, Helal M, Mobberley M, Ryder T, Bajoria R. Impaired steroidogenesis and apoptosis of granulosa-luteal cells in primary culture induced by cis-platinum. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(3):252.e1-7. [Crossref] [PubMed]
59. Zhang T, He WH, Feng LL, Huang HG. Effect of doxorubicin-induced ovarian toxicity on mouse ovarian granulosa cells. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;86:1-10. [Crossref]
60. Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, Berger AM, Cimprich B, Eisenberger MA, Hinds P, Kaldor P, Otis-Green SA, Piper BF. Cancer-related fatigue. Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(10):1054-78.
61. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Schneider CM, Hayward R. Characterization of the effect of in vivo doxorubicin treatment on skeletal muscle function in the rat. Anticancer Res. 2011;31(6):2023-8.

62. Murata T, Yamawaki H, Hori M, Sato K, Ozaki H, Karaki H. Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery. Br J Pharmacol. 2001;132(7):1365-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
63. Matsuura C, Brunini TM, Carvalho LC, Resende AC, Carvalho JJ, de Castro JP, Mendes-Ribeiro AC. Exercise training in doxorubicin-induced heart failure: effects on the L-arginine-NO pathway and vascular reactivity. J Am Soc Hypertens. 2010;4(1):7-13. [Crossref] [PubMed]
64. Nishi K, Gunasekaran VP, Arunachalam J, Ganeshan M. Doxorubicin-induced female reproductive toxicity: an assessment of ovarian follicular apoptosis, cyclicity and reproductive tissue histology in Wistar rats. Drug Chem Toxicol. 2018;41(1):72-81. [Crossref] [PubMed]
65. Hoffman RK, Kim BJ, Shah PD, Carver J, Ky B, Ryeom S. Damage to cardiac vasculature may be associated with breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. Cardiooncology. 2021;7(1):15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Schneider CM, Hayward R. Characterization of the effect of in vivo doxorubicin treatment on skeletal muscle function in the rat. Anticancer Res. 2011;31(6):2023-8.
67. Mellar P. Davis1, Rajiv Panikkar. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. Ann Palliat Med 2019;8(1):86-101. [Crossref] [PubMed]
68. Tarpey MD, Amorese AJ, Balestrieri NP, Fisher-Wellman KH, Spangenburg EE. Doxorubicin causes lesions in the electron transport system of skeletal muscle mitochondria that are associated with a loss of contractile function. J Biol Chem. 2019;294(51):19709-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Iguchi N, Dönmez Mİ, Carrasco A Jr, Wilcox DT, Pineda RH, Malykhina AP, Cost NG. Doxorubicin induces detrusor smooth muscle impairments through myosin dysregulation, leading to a risk of lower urinary tract dysfunction. Am J Physiol Renal Physiol. 2019;317(1):F197-F206. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. Chest. 2019;156(1):150-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Liu X, Shao C, Fu J. Promising Biomarkers of Radiation-Induced Lung Injury: A Review. Biomedicines. 2021;9(9):1181. [Crossref] [PubMed] [PMC]
72. Geng C, Cui C, Wang C, Lu S, Zhang M, Chen D, Jiang P. Systematic Evaluations of Doxorubicin-Induced Toxicity in Rats Based on Metabolomics. ACS Omega. 2020;6(1):358-66. . [Crossref] [PubMed] [PMC]
73. Rozen G, Rogers P, Chander S, Anderson R, McNally O, Umstad M, et al. Clinical summary guide: reproduction in women with previous abdominopelvic radiotherapy or total body irradiation. Hum Reprod Open. 2020;2020(4): hoaa045. [Crossref] [PubMed] [PMC]
74. Evans J, Hannan NJ, Hincks C, Rombauts LJ, Salamonsen LA. Defective soil for a fertile seed? Altered endometrial development is detrimental to pregnancy success. PLoS One. 2012;7(12):e53098. [Crossref] [PubMed] [PMC]
75. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, Zeng D, Fritz MA. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertil Steril. 2004; 81(5):1333-43. [Crossref] [PubMed]
76. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol. 1975;122(2):262-3. [Crossref] [PubMed]
77. Alfer J, Fattahi A, Bleisinger N, Krieg J, Behrens R, Dittrich R, et al. Endometrial Dating Method Detects Individual Maturation Sequences During the Secretory Phase. In Vivo. 2020;34(4):1951-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
78. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update. 2006;12(6):731-46. [Crossref] [PubMed]
79. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, Simón C. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. Fertil Steril. 2011;95(1):50-60, 60.e1-15. [Crossref] [PubMed]
80. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Sebastian-Leon P, Pellicer A, Valbuena D, Simón C. Window of implantation transcriptomic stratification reveals different endometrial subsignatures associated with live birth and biochemical pregnancy. Fertil Steril. 2017;108(4):703-10.e3. [Crossref] [PubMed]
81. Lee YX, Su PH, Do AQ, Tzeng CR, Hu YM, Chen CH, et al. Cervical Secretion Methylation Is Associated with the Pregnancy Outcome of Frozen-Thawed Embryo Transfer. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1726. [Crossref] [PubMed] [PMC]
82. Bassil R, Casper R, Samara N, Hsieh TB, Barzilay E, Orvieto R, Haas J. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? J Assist Reprod Genet. 2018;35(7):1301-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
83. Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G, Zecca M, Mina T, Simonetta M, et al. Adolescent and adult uterine volume and uterine artery Doppler blood flow among subjects treated with bone marrow transplantation or chemotherapy in pediatric age: a case-control study. Fertil Steril. 2015;103(2):455-61. [Crossref] [PubMed]
84. Isaacs JD Jr, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. Fertil Steril. 1996;65(2):262-6. [Crossref] [PubMed]
85. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. Fertil Steril. 1999;71(1):147-9. [Crossref] [PubMed]
86. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(4):530-41. [Crossref] [PubMed]
87. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? J Hum Reprod Sci. 2016;9(1):3-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
88. Kupesic S. Vascularisation de l'utérus en 3D et implantation [Three-dimensional ultrasonographic uterine vascularization and embryo implantation]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004;33(1 Pt 2):S18-20. French. [Crossref] [PubMed]
89. Milgrom SA, Vargas HA, Sala E, Kelvin JF, Hricak H, Goodman KA. Acute effects of pelvic irradiation on the adult uterus revealed by dynamic contrast-enhanced MRI. Br J Radiol. 2013;86(1031):20130334. [Crossref] [PubMed] [PMC]
90. Arrivé L, Chang YC, Hricak H, Brescia RJ, Auffermann W, Quivey JM. Radiation-induced uterine changes: MR imaging. Radiology. 1989;170(1 Pt 1):55-8. [Crossref] [PubMed]
91. Platt T, Ladd ME, Paech D. 7 Tesla and Beyond: Advanced Methods and Clinical Applications in Magnetic Resonance Imaging. Invest Radiol. 2021;56(11):705-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
92. Bangerter NK, Taylor MD, Tarbox GJ, Palmer AJ, Park DJ. Quantitative techniques for musculoskeletal MRI at 7 Tesla. Quant Imaging Med Surg. 2016;6(6):715-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
93. Santos DS, Goldenberg RCS. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from mechanisms to development of efficient therapy (Chapter 1). Cardiotoxicity: Intech Open. 2018;3-24. [Crossref]
94. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. Biomed Pharmacother. 2021;139: 111708. [Crossref] [PubMed]
95. Langer SW. Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects. Cancer Manag Res. 2014;6:357-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
96. de Baat EC, Mulder RL, Armenian S, Feijen EA, Grotenhuis H, Hudson MM, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev. 2022;9(9):CD014638. [Crossref] [PubMed]

97. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(1):22-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]

98. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. J Mol Cell Cardiol 2012;52(6):1213-25. [Crossref] [PubMed]

99. Syahputra RA, Harahap U, Dalimunthe A, Nasution MP, Satria D. The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review. Molecules. 2022;27(4):1320. [Crossref] [PubMed] [PMC]

100. Dickinson JM, D'Lugos AC, Mahmood TN, Ormsby JC, Salvo L, Dedmon WL, et al. Exercise Protects Skeletal Muscle during Chronic Doxorubicin Administration. Med Sci Sports Exerc. 2017;49(12):2394-403. [Crossref] [PubMed]

101. Chen J, Zhou R, Feng Y, Cheng L. Molecular mechanisms of exercise contributing to tissue regeneration. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):383. [Crossref] [PubMed] [PMC]

102. Martins RA, Minari AL, Chaves MD, dos Santos RW, Barbisan LF, Ribeiro DA. Exercise preconditioning modulates genotoxicity induced by doxorubicin in multiple organs of rats. Cell Biochem Funct. 2012;30(4):293-6. [Crossref] [PubMed]

103. Kim JK, Pedram A, Razandi M, Levin ER. Estrogen prevents cardiomyocyte apoptosis through inhibition of reactive oxygen species and differential regulation of p38 kinase isoforms. J Biol Chem. 2006;281(10):6760-7. [Crossref] [PubMed]

104. Jafari Khorchani M, Samare-Najaf M, Abbasi A, Vakili S, Zal F. Effects of quercetin, vitamin E, and estrogen on Metabolic-Related factors in uterus and serum of ovariectomized rat models. Gynecol Endocrinol. 2021;37(8):764-8. [Crossref] [PubMed]

105. Samare-Najaf M, Zal F, Safari S, Koohpeyma F, Jamali N. Stereological and histopathological evaluation of doxorubicin-induced toxicity in female rats' ovary and uterus and palliative effects of quercetin and vitamin E. Hum Exp Toxicol. 2020;39(12):1710-24. [Crossref] [PubMed]

106. Drehsan Khedre,Amany Abdelhameid Osman, Asmaa M Moghazy Amina Abdel Rahman.Propolis Protective Effects Against Doxorubicin-Induced Multi-Organ Toxicity via Suppression of Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and Histopathological Alterations in Female Albino Rats. Biointerface Research in Applied Chemistry 2021;12(1):1762-77. [Crossref]

107. Mohamed HK, Mobasher MA, Ebiya RA, Hassen MT, Hagag HM, El-Sayed R, et al. Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Antioxidant Roles of Honey, Royal Jelly, and Propolis in Suppressing Nephrotoxicity Induced by Doxorubicin in Male Albino Rats. Antioxidants (Basel). 2022;11(5):1029. [Crossref] [PubMed] [PMC]