

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

KAPESİTABİN KULLANAN HASTALARIN LİPİD PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ

Nursel SÜRMEİİÖĞLU

FARMAKOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ

ADANA / 2015

KABUL VE ONAY

Farmakoloji Anabilim Dalı

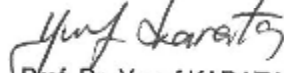
Tezli Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan

“Kapesitabin Kullanan Hastaların Lipid Profillerinin İncelenmesi”

adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 26 / 06 / 2015

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ
Çukurova Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Mehtap ÖZKUR
Gaziantep Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof.Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ'a ve tez çalışmamın fikir sahibi olan, çalışmam süresince değerli katkılarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Semra PAYDAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince yetişmemdeki katkılarından ötürü Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK'e ve Anabilim Dalımızın değerli hocalarına teşekkür ederim. Çalışmamda yer alan sonuçların istatistiksel analizinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez yazım süresince gösterdikleri anlayış ve desteklerinden ötürü başta Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı değerli hocam Prof. Dr. Nuran ÖĞÜLENER olmak üzere, tüm öğretim üyesi hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen çok kıymetli anneme, babama ve hayat arkadaşım olduğundan bu yana tüm zor zamanlarımda gösterdiği özveri ve anlayışıyla bana destek olan eşim Özgür SÜRMELOĞLU'na ve varlığıyla bana güç veren biricik oğluma sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Antineoplastik Kemoterapinin Kanser Tedavisinde Yeri	3
2.2. Antineoplastik İlaçlar	3
2.2.1. Sitotoksik İlaçlar	3
2.2.1.1. Alkilleyici Ajanlar	3
2.2.1.2. Antrasiklinler ve Diğer Sitotoksik Antibiyotikler	5
2.2.1.3. Antimetabolitler	6
2.2.1.3.1. 5- Fluorourasil	7
2.2.1.3.2. Kapesitabin	8
2.2.1.4. Vinka Alkaloidleri ve Etopozid	11
2.2.1.5. Platin Bileşikleri	12
2.2.1.6. Taksanlar	13
2.2.1.7. Protein Kinaz İnhibitörleri	14
2.2.1.8. Topoizomeras I İnhibitörleri	15
2.2.1.9. Monoklonal Antikorlar	16
2.2.1.10. Diğer Sitotoksik Antineoplastik İlaçlar	17
2.2.2. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri	19
2.3. Lipid Metabolizması	20
2.3.1. Temel Lipidler	20
2.3.2. Lipoproteinler	21
2.3.3. Dislipidemi	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Yeri ve Türü	25
3.2. Değerlendirme Parametreleri	25
3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	27
4.2. Hastaların Klinik Verileri	27
4.3. Hastaların Lipid Değerleri ve İlgili Verileri	30
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 5-FU Etki Mekanizması	7
Şekil 2. Kapesitabin Metabolizması	9
Şekil 3. Kapesitabin Yan Etki Profili	10
Şekil 4. Hastaların Kanseri Tipi Dağılımı	28
Şekil 5. Hastaların Kanseri Evrelerine Göre Dağılımı	28
Şekil 6. Dislipidemisi Olan/Olmayan Hastaların Kolesterol Değerleri	35
Şekil 7. Dislipidemisi Olan/Olmayan Hastaların Trigliserid Değerleri	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Alkilleyici Ajanlar	4
Tablo 2. Antrasiklinler ve Diğer Sitotoksik Antibiyotikler	5
Tablo 3. Serum Lipid Konsantrasyonları	23
Tablo 4. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı	27
Tablo 5. Hastaların Yaşlarına Göre Dağılımı	27
Tablo 6. Hastaların Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı	27
Tablo 7. Tedavi rejimleri	29
Tablo 8. Kapesitabin ile Kombine Edilen İlaçlar	29
Tablo 9. Hastaların Kapesitabin Tedavisi Öncesi/Sonrası Trigliserid ve Kolesterol Değerleri	30
Tablo 10. Hastaların Kapesitabin Tedavisi Öncesi/Sonrası HDL ve LDL Değerleri	31
Tablo 11. Hastaların Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası ALT/AST/ALP Değerleri	32
Tablo 12. Hastaların Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası MCV ve Hb Değerleri	32
Tablo 13. Hastaların Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası B12 ve Folat Değerleri	33
Tablo 14. Dislipidemisi Olan ve Olmayan Hastaların, Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası Trigliserid ve Kolesterol Değerleri	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Apo	: Apolipoprotein
BF	: Büyüme Faktörü
DDT	: Dikloro Difenil Trikloroetan
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DPD	: Dihidropirimidin Dihidrojenaz
dThdPase	: Timidin Fosforilaz
FBAL	: 5-fluoro-5,6-dihidrourasil
FDA	: Food and Drug Administration
FdUMP	: Fluorodeoksiuridilata
FdUTP	: 5-fluorodeoksiuridin
Hb	: Hemoglobin
HDL(YDL)	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HER	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü
i.v.	: İntravenöz
LDL(DDL)	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
PTK	: Protein Tirozin Kinaz
RNA	: Ribonükleik Asit
VLDL(ÇDDL)	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
5-FU	: 5-fluorourasil
5'-DFCR	: 5'-deoksi-5-fluorositidin
5'-DFUR	: 5'-deoksi-5-fluorouridin

ÖZET

Kapesitabin Kullanan Hastaların Lipid Profilinin İncelenmesi

5-fluorourasilin ön-ilacı olan kapesitabin, meme kanserine ve ilerlemiş kolorektal karsinomada antitümör aktivite gösterir. Kapesitabinin en sık görülen yan etkileri; palmar-plantar erythrodisestesi (el-ayak sendromu), diare ve stomatitistir. Dislipidemi ise kapesitabinin nadir görülen fakat ciddi bir yan etkisidir.

Geriye dönük yapılan bu çalışmada, kapesitabin kullanımı sonrası lipid metabolizmasının incelenmesi, farmakoepidemiolojik açıdan veri tabanı oluşumuna katkı sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü'nde kapesitabin tedavisi alan 57 hastanın, tedavi öncesi ve 5 kür tedavi sonrası kanda trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, ALT, AST, ALP, MCV, B12, Hb ve folat seviyeleri incelenmiştir.

Çalışma sonucunda, hastaların kapesitabin tedavisi sonrasında kanda trigliserid, kolesterol ve MCV seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Trigliserid seviyesinde meydana gelen artışın kolesterol seviyesinde meydana gelen artışlara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ışığında, hipertrigliseridemi ciddi, akut veya kronik metabolik komplikasyonlara neden olabilir ve kapesitabin alan hastaların lipid seviyelerinin rutin olarak izlenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Anahtar sözcükler: Dislipidemi, Hipertrigliseridemi, Kapesitabin

ABSTRACT

Investigation of the Lipid Profiles in Patients Taking Capecitabine

Capecitabine is a prodrug of 5-fluorouracil and has shown significant antitumor activity breast cancer and advanced colorectal carcinoma. The main drug-related adverse effects are palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome), diarrhea and stomatitis. Dyslipidemia is a rare but important side effect of this drug.

In this retrospective study, analysis of lipid metabolism after capecitabine treatment and contribution to the formation pharmacoepidemiological database are intended to provide perspective. For this purpose, in 57 patients treated with capecitabine at Cukurova University Faculty of Medicine Oncology Department, before and after five cycles of treatment, triglyceride, cholesterol, HDL, LDL, ALT, AST, ALP, MCV, B12, Hb and folate blood levels were examined.

As a result of this study, triglyceride, cholesterol and MCV blood levels were significantly increased after capecitabine treatment. The increament in triglyceride levels were higher than increament in cholesterol levels. The other parameters were not significantly changed compared to the control levels.

In the light of these findings, hypertriglyceridemia has serious acute and chronic metabolic complications and patients receiving capecitabine therapy should be underwent regular monitoring of lipid levels.

Key words: Capecitabine, Dyslipidemia, Hypertriglyceridemia,

1. GİRİŞ

Kanser, gelişmiş ülkelerde kalp-damar hastalıklardan sonra ikinci sırada gelen ölüm nedenidir. Enfeksiyon hastalıklarının, antimikrobiyal kemoterapötiklerle başarılı bir şekilde tedavi edilebilmeleri, malign neoplazilerde de kimyasal ajanların etkili olabileceği görüşüne ve antineoplastik ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır¹.

Antineoplastik kemoterapinin temel ilkesi, hastanın veya konağın sağlıklı hücrelerine zarar vermeksizin tümörün büyümesini ve çoğalmasını durdurmak ve mümkünse tümörü yok etmektir. Ancak sağlıklı doku ile tümör dokusu arasındaki benzerlikler, antineoplastik ilaçların seçiciliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Bugün kanser kemoterapisinde kullanılan antineoplastik ilaçların çoğu tümörlü dokuların yanında, barsak epiteli, kıl folikülleri, kemik iliği kök hücreleri gibi proliferatif indeksi yüksek olan sağlıklı dokuları da etkiler. Antineoplastik ilaçların terapötik indeksleri oldukça düşüktür ve yan etkileri fazladır. Tedaviye bağlı gelişen yan etkiler, hastaların yaşam sürecini ve kalitesini etkiler. Olası yan etkileri takip etmek ve önlem almak gerekir. Yan etkilerin şiddeti ve sıklığı bireyler ve ilaçlar arasında farklılık gösterir¹⁻³.

Antineoplastik ajanlardan biri olan **kapesitabin**, kendi gibi sitotoksik etkili 5-fluorourasil (5-FU)'in ön ilacıdır. 5-FU, önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için oral biyoyararlanımı %75'i geçmez bu yüzden intravenöz injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır. Oral yolla alınan kapesitabin ise, vücutta metabolize olarak etkili formu 5-FU'e dönüşür. Kapesitabinin tümör seçici özelliği bulunmaktadır. Bu özellik, kapesitabinin metabolizma basamaklarında rolü olan timidin fosforilaz (dThdPase) enziminin tümörlü dokularda sağlıklı dokulara nazaran daha yüksek oranda bulunmasından kaynaklanır^{4,5}.

Kapesitabin çoğunlukla kolorektal ve metastatik meme kanserlerinde tek başına veya diğer antineoplastik ajanlarla kombine halde kullanılır. Ayrıca renal hücreli karsinoma, prostat, over ve pankreas kanserlerinin tedavisinde de kullanımı vardır. Tedavide standart dozu 21 günlük sikluslarla 14 gün süreyle 2500 mg/m² şeklindedir ve 2 doza bölünerek sabah akşam verilir^{4,5}.

Kapesitabinin yan etki profilinde en yaygın görülenleri, anemi, diyare ve el-ayak sendromudur. Ayrıca hiperbilirübinemi, bulantı-kusma, konstipasyon, karın ağrısı ve dermatit gibi yan etkiler de görülebilir. Son yıllarda bunlara ek olarak, kapesitabin kullanımına bağlı hipertrigliseridemi olguları da rapor edildiği tespit edilmiştir. Zamanla devam eden bu geri bildirimler ile kapesitabin müstahzarı üretici firması 2007 yılında, **hipertrigliseridemi** yan etki olarak kısa ürün bilgisine eklemiştir. Fakat kapesitabine bağlı hipertrigliserideminin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun yanında ilacın, kısa ürün bilgisinde lipid profilinin diğer parametreleri ile ilişkisine ait bilgiler de yer almamaktadır^{4,5}.

Bu çalışmada, kapesitabin kullanımı sonrası lipid metabolizmasının incelenmesi, farmakoepidemiolojik açıdan veri tabanı oluşumuna katkı sağlanması ve farmakovijilans açısından farkındalık yaratarak akılcı ilaç kullanımının desteklenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antineoplastik Kemoterapinin Kanser Tedavisinde Yeri

- I. **Primer Kemoterapi:** Genellikle ileri evre kanserlerde başka tedavi yaklaşımlarının yaşam süresine katkısının olmadığı durumlarda uygulanan kemoterapi “primer kemoterapi” olarak adlandırılır. Primer kemoterapi, ileri evre metastatik hastalık olgularında semptomların hafifletilmesini sağlayıp yaşam kalitesini artırarak ve ilerlemeye (progresyona) kadar geçen süreyi uzatarak yararlı olur¹.
- II. **Adjuvan Kemoterapi:** Tanı anında metastatik olmayan ve lokal tedavisi tamamlanan olgulara, mikrometastatik odakların olabilme ihtimalinden yola çıkarak kemoterapi uygulanması “adjuvan kemoterapi” olarak adlandırılır¹.
- III. **Neoadjuvan Kemoterapi:** Lokal ilerlemiş kanserlerde, tümör kitlesini küçülterek lokal tedavinin başarısını arttırmak ve bazı durumlarda organ koruyucu yaklaşımlara olanak sağlamak ve mikrometastazları erken dönemde tedavi etmek amacıyla cerrahi/radyoterapi öncesinde kemoterapi uygulanması, “neoadjuvan tedavi” olarak adlandırılır¹.
- IV. **Eş Zamanlı (Konkomitan) Uygulama:** Radyoterapi ile kemoterapinin, radyoterapinin etkinliğini artırma amacıyla birlikte uygulanması “eşzamanlı kemo-radyoterapi” olarak tanımlanır¹.

2.2. Antineoplastik İlaçlar

2.2.1. Sitotoksik İlaçlar

Bu grupta bulunan çok sayıda kanser ilacı on alt sınıfta toplanır¹.

2.2.1.1. Alkilleyici Ajanlar

Birinci Dünya Savaşı'nda Almanya tarafından kimyasal silah olarak kullanılan “kükürtlü hardal” maddesinin insanlarda lenfoid doku ve kemik iliğine toksik olduğunun saptanması, sonraki yıllarda azotlu hardal bileşiklerinin denenmesine yol açmıştır. Bu çalışmalar 1948'de bir azotlu hardal olan

mekloretamin olarak adlandırılan ilacın klinik kullanıma girmesi ile sonuçlanmış ve böylece modern kanser kemoterapisi çağı başlamıştır^{1,2}.

Alkilleyici ilaçlar, bu alanda ilk olmanın yanında halen en sık kullanılan kemoterapötiklerin başında gelmektedir. Alkilleyiciler, hücre döngüsünün herhangi bir döneminde, ama en çok G1 ve S dönemlerinde etkilidirler ve DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozarlar^{1,2,3}.

Alkilleyici ajanlar kimyasal yapılarına göre dört gruba ayrılırlar (Tablo 1)¹.

Tablo 1. Alkilleyici Ajanlar

Azotlu Hardallar	Siklofosfamid, Mekloretamin, Klorambusil Melfalan, İfosfamid
Etileniminler ve Metilmelaminler	Tiotepa, Altretamin
Alkil sülfonatlar	Busulfan, Treosulfan
Nitrozoüreler	Karmustin, Lomustin, Estramustin

- I. Siklofosfamid: Karaciğerde aktif metaboliti olan fosforamid hardalına dönüşerek etkinlik kazanır. DNA'ya bağlanıp alkilleşerek DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozar. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır. Hodgkin hastalığı ve diğer lenfomalarda, lenfoblastik lösemilerde, metastazik meme kanserlerinde, ovaryum ve testis kanserine kullanılır. En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, diğer gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği baskılanmasıdır^{3,6}.
- II. Mekloretamin: En eski alkilleyici ilaçtır. Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalarda etkilidir. Bronş, göz ve cilt üzerinde ciddi yan etkileri vardır. İlaç kullanımdan kaldırılmıştır⁷.
- III. Klorambusil: Mekloretaminden daha az toksiktir. Oral yolla uygulanır. Kombinasyon halinde bazı lenfomaların ve kronik lösemilerin tedavisinde kullanılabilir⁸.

- IV. Melfalan: Mekloretaminin türevidir. L-Sarkolizin olarak da bilinir. Oral yolla uygulanır. Multiple myelom ve ekstremitelerin malign melanomunda kullanılır⁹.
- V. İfosfamid: Siklofosfamid analogudur. En önemli yan etkileri santral sinir sistemi üzerinedir¹⁰.
- VI. Tiotepa: İntravenöz (i.v.) veya malign efüzyonlarda intraplevral, intraperitoneal ve intratekal uygulamanın yanı sıra mesane tümörlerinde intravezikal olarak da uygulanabilir¹.
- VII. Altretamin: Oral yolla uygulanır. Diğer tedavilere yanıtı olmayan over kanserlerinde de kullanılabilir¹.
- VIII. Busulfan: Oral yolla uygulanan alkilliyici bir ilaçtır. Özellikle allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanacak olguların hazırlama rejimleri içinde kullanılır^{1,2}.
- IX. Karmustin: İntravenöz infüzyon ile uygulanır. Etkinliğini DNA replikasyon ve transkripsiyonunu engelleyerek gösterir. Malign melanomada ve nökseden glioblastoma multiformede kullanılır¹¹.

2.2.1.2. Antrasiklinler ve Diğer Sitotoksik Antibiyotikler

Bu grupta çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilmeleri nedeniyle antibiyotik niteliği taşıyan antineoplastik ilaçlar bulunur. Antrasiklin türevi ilaçların çoğu radyomimetik nitelikte alkilliyici ilaçlar gibi radyomimetik etkinlik gösterirler. Döneme özgüdürler¹.

Tablo 2. Antrasiklinler ve Diğer Sitotoksik Antibiyotikler¹

Antrasiklinler	Doksorubisin, Lipozomal doksorubisin, Daunorubisin, Epirubisin, İdarubisin, Aklarubisin
Sitotoksik Antibiyotikler	Bleomisin sülfat, Daktinomisin, Mitoksantron, Mitomisin

- I. Doksorubisin: Akut lösemilerin, Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomaların, meme ve over kanseri gibi solid tümörler ve pediyatrik malign hastalıkların tedavisinde kullanılan kombinasyonların önemli bir üyesidir. Vezikan etkisi fazladır. Pegillenmiş doksorubisin daha az kardiyotoksik etki ve doku nekrozu yapar^{1,12}.
- II. Epirubisin: Tümör hücrelerinde apoptozu indükleyerek etki gösterir. Meme ve mesane kanserinde kullanılır¹³.
- III. Aklarubisin: Birinci sıra kemoterapiye direnç gösteren ya da yanıt vermeyen akut myeloid lösemilerde (AML) kullanılır¹.
- IV. Bleomisin sülfat: Glikopeptid yapılı bir dizi antibiyotiğin karışımından meydana gelir ve *Streptomyces verticillus* kültürlerinden elde edilir. Diğer antibiyotiklerden farklı olarak radyomimetik etki gösterir. Döneme özgü bir ilaçtır. Kombinasyon halinde, Hodgkin ve diğer lenfomalarda, testis, mesane, serviks, baş ve boyun kanserlerinde etkilidir. En önemli yan etkisi, pnömo ve fibrozistir^{1,14}.
- V. Daktinomisin: *Streptomyces parvullus*'tan elde edilir. Döneme özgü değildir. Koryokarsinoma, Wilms tümörü, testis tümörleri ve bazı tümörlerin tedavisinde kullanılır¹.
- VI. Mitoksantron: Yapıca doksorubisine benzer. Döneme özgü değildir. Meme kanseri, Hodgkin-dışı lenfoma, akut non-lenfositik lösemive rezeksiyona elverişli olmayan primer hepatoselüler karsinomada kullanılır¹⁵.
- VII. Mitomisin: Döneme özgü değildir. Meme kanseri, gastrointestinal kanalın yukarı kısım kanserlerinde kullanılır¹.

2.2.1.3. Antimetabolitler

Neoplazmaların tedavisinde kullanılan antimetabolitler, DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre komponentlerinin sentez zincirinin değişik basamaklarında substrat veya koenzim olarak rol oynayan çeşitli metabolitlerin analoglarıdır. Bu doğal substratları kullanan enzimler üzerinde özgül bağlanma noktalarına karşı onlarla yarışır ve substratların bağlanmalarını inhibe ederek enzimin çalışmasını engeller. Bazı antimetabolitler ise sadece doğal

metabolit ile enzimin düzenleyici veya allosterik noktasına karşı yarışır. Diğer bazıları enzime kovalent bağla bağlanarak geri dönüşsüz inhibisyona yol açarlar^{1,3}.

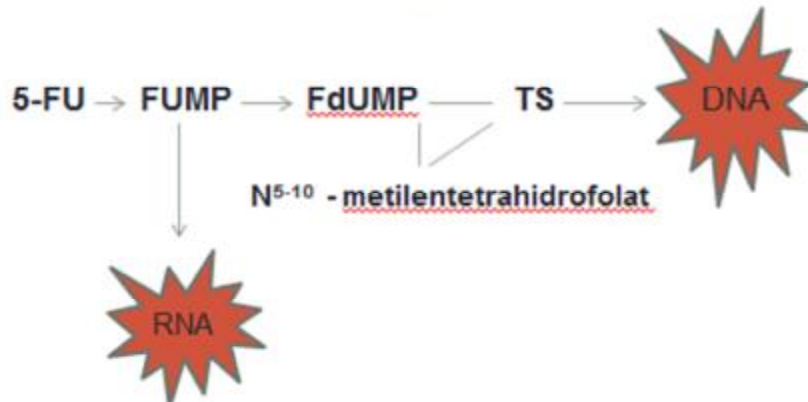
Antimetabolitler, kanserli hücrelere normal hücrelerden daha duyarlılardır. Döneme özgü ilaçlar olup, çoğu kez çoğalma fraksiyonu yüksek tümörlerde kullanılırlar. En önemli toksik etkileri kemik iliği ve bağırsak mukozası üzerinedir. Antimetabolitler; folik asid, pürin ve pirimidin antimetabolitleri olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar^{1,3}.

Folik asid antimetabolitleri; metotreksat, raltitrexed ve pemetrexed ilaçlarıdır^{1,3}. Purin antimetabolitleri grubunda; merkaptopurin, tioguanin, fludarabin ve kladribin vardır. Merkaptopurine yapıca benzeyen azatioprin ise antineoplastik değil, immunosupresif etkili bir ilaçtır^{1,3}.

Pirimin antimetabolitleri grubunda ise 5-FU, urasilli tegafur, **kapesitabin**, gemsitabin, sitarabin, klofarabin ve nelarabin bulunur^{1,3}.

2.2.1.3.1. 5-Fluorourasil (5-FU)

Fluorlanmış bir pirimidin analogudur. Tümör hücrelerinde, normal pirimidin bazı olan urasili normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullanılır ve ana formu inaktiftir. 5-FU vücutta fluorodeoksiuridilata (FdUMP) dönüşerek DNA ve RNA sentezine zarar verir¹⁻³ (Şekil 1)¹⁶.



Şekil 1. 5-FU Etki Mekanizması

Uygulanan 5-FU dozunun %80-85'i dihidropirimidin dihidrojenaz (DPD) enzimi tarafından 5-fluoro-5,6-dihydrourasil (FBAL)'e dönüştürülerek katabolize edilir. Bazı hastalarda DPD enzim eksikliği görülür. Bu hastalarda 5-FU kullanımı sonrası ciddi yan etkiler rapor edilmiştir. Bu durumlarda hayati gastrointestinal toksisiteler, kemik iliği baskılanması, nörotoksosite ve ölüm gözlenebilir¹⁻³.

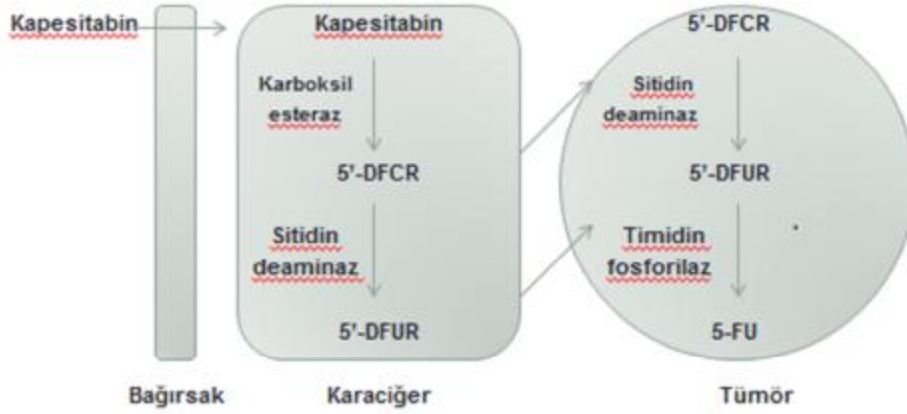
Önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için oral biyoyararlanımı değişkendir ve %75'i geçmez. Bu yüzden i.v. injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır. Eliminasyon yarılanma ömrü 0.3 saattir. Vücutta dağılımı iyidir. 5-FU, mide-barsak kanalı ve meme kanserleri dahil birçok solid tümör çeşidinin tedavisinde kullanılır¹⁻³.

2.2.1.3.2. Kapesitabin

Kapesitabin (*N₄-Pentiloksikarbonil-5'-deoksi-5-fluorositidin*) oral biyoyararlanımı %70-80 olan bir fluoropirimidin karbamat ön ilacıdır⁴. Oral yolla alındıktan sonra hedef tümör dokusunda 5-FU'e dönüşerek sitotoksik aktivite gösterir⁴. Hem kapesitabin hem de metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma oranları düşüktür. Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır^{4,5}.

5-FU önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için oral kullanıma uygun değildir. Kapesitabin, hızlı bir şekilde gastrointestinal kanaldan absorbe olduktan sonra metabolizasyonu başlar. Vücutta etkili 5-FU'e dönüşmesi 3 adımda gerçekleşir^{5,17}(Şekil 2)¹⁸.

İlk aşamada kapesitabin karboksilesteraz enzimi tarafından 5'-deoksi-5-fluorositidine (5'-DFCR), 5'-DFCR sitidin deaminaz tarafından 5'-deoksi-5-fluorouridine (5'-DFUR) ve son basamakta **timidin fosforilaz** (dThdPase) tarafından 5-fluorourasile dönüştürülür. Bu aşamadan sonra ise kapesitabin metabolizması i.v. verilen 5-FU ile aynı şekilde devam eder^{5,17,19,20}.



Şekil 2. Kapesitabin Metabolizması

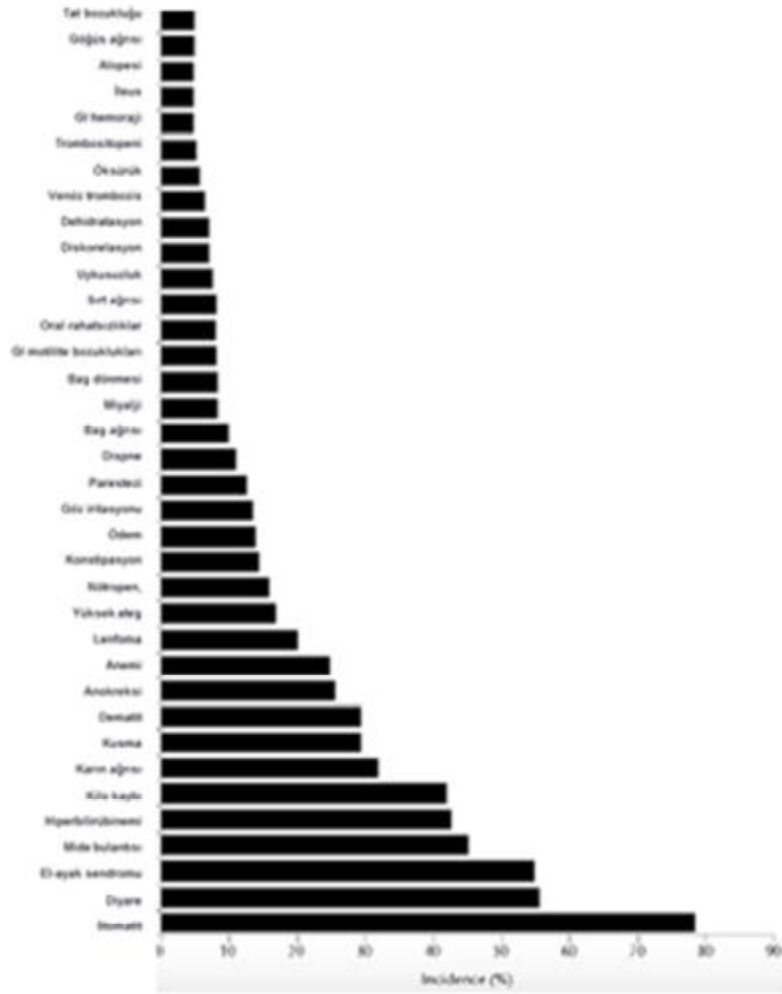
Timidin fosforilaz, tümörlü dokularda sağlıklı dokulara nazaran daha yüksek oranda bulunduğu için, ilaç aktivasyonu tümörlü dokuda daha yüksek düzeyde gerçekleşir. İlacın tümör seçici özelliği buradan kaynaklanmaktadır. Yapılan bir çalışmada kolorektal kanseri olan 19 hastanın oral kapesitabin alımından sonraki tümörlü doku, sağlıklı doku ve plazma konsantrasyonları değerlendirilmiştir. İlaç konsantrasyonları; tümörlü doku: sağlıklı doku oranı 3.2, tümörlü doku: plazma oranı 21.4 bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise enzim aktiviteleri karşılaştırıldığında, dThdPase için tümörlü doku: sağlıklı doku oranı 4, sitidin deaminaz için ise tümörlü doku:sağlıklı doku oranı 3 olarak bulunmuştur^{4,5,17}.

Kapesitabin, çoğunlukla kolorektal ve metastatik meme kanserlerinde tek başına veya diğer antineoplastik ajanlarla kombine halde kullanılır^{4,20}. Avrupa ve Asya'da kapesitabin/oksaliptatin kombinasyonu metastatik kolorektal kanserin ilk sıra tedavisi için onaylıdır ve Amerika'da da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca metastatik meme kanserinin tedavisinde tek başına veya dosetaksel, paklitaksel, lapatinib, trastuzumab ve diğer antikanser ilaçlarla kombine olarak da kullanılır³⁻⁵.

Renal hücreli karsinomada, dThdPase enziminin tümörlü doku: sağlıklı doku oranı 7'dir ve kapesitabinin bu enzimden kaynaklanan tümör seçiciliğinden yola çıkılarak bu tip kanserlerde de kapesitabin kullanılabilir. Kapesitabin yine aynı şekilde, prostat, over ve pankreas kanserlerinde de kullanılır.

Tedavide standart dozu 21 günlük sikluslarla 14 gün süreyle 2500 mg/m² şeklindedir ve 2 doza bölünerek sabah akşam verilir^{4,5,22}.

Kapesitabin yan etki profili grafikte olduğu gibidir (Şekil 3)⁴. En yaygın görülenleri anemi, diyare ve el-ayak sendromudur. Son yıllarda bu yan etkilerin yanında hipertrigliseridemi vakaları da raporlanmıştır^{4,5,23}.



Şekil 3. Kapesitabin Yan Etki Profili

Antimetabolitler grubunda bulunan diğer ilaçlar şunlardır;

- I. Sitarabin: Deoksisitidinin nükleozid analogudur. Temel etkisini nükleer DNA sentezini bozarak yapar. Sitarabine karşı kanser hücrelerinde direnç gelişebilir. AML'de remisyonu indüklemek için kullanılır. Cilt altına veya i.v. yoldan uygulanır^{1,24}.
- II. Klofarabin: Refrakter akut lenfoblastik lösemi olgularında i.v. infüzyonla kullanılır²⁵.
- III. Nelarabin: Refrakter T-hücreli akut lenfoblastik lösemide ve T-hücreli lenfoblastik lösemide kullanılır¹⁻³.
- IV. Urasilli tegafur: 5-FU'in oral yoldan kullanım sorununu ortadan kaldıran bir ön-ilaçtır. Endikasyonları 5-FU ile aynıdır²⁶.
- V. Gemsitabin: Bir deoksisitidin analogudur. Küçük hücreli ve küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, pankreas, mesane, over ve meme kanserlerinde etkinliği gösterilmiştir. Ön-ilaçtır²⁷.

2.2.1.4. Vinka Alkaloidleri ve Etopozid

Bu grupta bulunan antineoplastik ilaçlar, *Vinca rosea* bitkisinin dimerik alkaloidleri olan vinkristin, vinblastin ve onların yarı-sentetik türevi olan vindesin ve vinorelbin ve *Podophyllum* bitkisinden elde edilen etopoziddir. Mitoz dönemine özgü ilaçlardır ve DNA sentezini veya yapısını bozmazlar. Vezikan ve teratojeniktirler¹⁻³.

- I. Vinblastin sülfat: Oral yoldan absorpsiyonu iyi olmayan, yarılanma ömrü uzun bir alkaloiddir. Testis kanseri, lenfoma gibi tümörlerin, karyokarsinoma, meme kanseri, baş ve boyun kanseri, nöroblastoma tedavilerinde endikedir^{1,28}.
- II. Vinkristin sülfat: Yapısal olarak vinblastine çok benzemesine rağmen, etki spektrumu vinblastinden farklıdır. Lenfoma, Ewing sarkomu, nöroblastoma, embriyonal rabdomiyosarkom, küçük hücreli akciğer kanseri, akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, serviks kanseri ve malign melanomada etkilidir^{1,28}.

- III. Vindesin sülfat: Yarı-sentetik vinka alkaloiddir. Akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin hastalığı, Hodgkin-dışı lenfomalar, meme kanseri ve küçük hücreli-olmayan akciğer kanserinde etkilidir ve i.v. yoldan uygulanır¹⁻³.
- IV. Vinorelbin: Yarı-sentetik vinka alkaloiddir. Meme kanseri ve küçük hücreli-olmayan akciğer kanserinde etkilidir¹⁻³.
- V. Etopozid: *Podophyllum* bitkisinden elde edilen podofilotoksinin yarı-sentetik türevidir. Hücrenin siklusunu geç S veya G2 döneminde durdurur DNA hasarına yol açar. Küçük hücreli ve küçük hücreli-olmayan akciğer kanserinde etkilidir^{1,2,29}.

2.2.1.5. Platin Bileşikleri

Yapısı bakımından diğer antineoplastik ilaçlara benzemeyen organik platin türevi ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlardan tedaviye ilk giren sisplatindir¹.

- I. Sisplatin: DNA çift ipliğinde, iplikler arası ve iplik içi çapraz bağlanma yapar; bu nedenle etki mekanizması bifonksiyonel alkilleyici ilaçlarına benzer. Sadece sis izomeri sitotoksiktir. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır^{1,3,30,31}.

Geniş spektrumlu bir antineoplastik bir ilaçtır. Testis, over, mesane, prostat, serviks, özofagus ve küçük hücreli-olmayan akciğer, baş-boyun kanserleri, osteojenik osteosarkom ve nöroblastoma gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Miyelosüpresif etkinliği orta derecede olduğu için kombinasyonlar için elverişli ilaçlardır. Alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler ve bazı bitkisel kaynaklı ilaçlarla sinerjistik etkileşme gösterir. En ciddi yan tesirleri doza-bağımlı olarak akut böbrek yetmezliği yapmasıdır. Antineoplastik ilaçlar içinde en çok bulantı ve kusma yapanlardan biridir^{30,31}.

- II. Karboplatin: Sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahip, fakat emetik etkisi, renal toksisite, ototoksisite ve nörotoksisitesi daha düşük olan bir sisplatin analogudur. Endikasyonları sisplatin ile benzerdir^{3,32}.

- III. Oksaliplatin: Toksisitesi azaltılmış daha yeni bir sisplatin analogudur. Metastatik kolorektal kansere etkili ilk platin türevidir ve bu endikasyonda 5-FU veya kapesitabin ile birlikte verilir^{33,34}.

2.2.1.6. Taksanlar

Taxus brevifolia bitkisinden elde edilmiş olan, taksan türevi kompleks diterpen esterleridir. Tedaviye ilk giren taksan grubu ilaç **paklitakseldir**. Taksanlar, tübülün sentezini arttıırırlar. Böylece hücrede mikrotübül oluşumu artar. Sonuçta tübülün-mikrotübül dengesi bozulur¹⁻³.

- I. Dosetaksel: Diğer antineoplastik ilaçlara dirençli lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış meme kanseri ile küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Bu iki hastalıkta diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edilerek başlangıç tedavisi için de kullanılabilir. Ayrıca hormon tedavisine yanıt vermeyen prostat kanseri, diğer antineoplastik ilaçlarla kombine edilerek mide adenokarsinomu ve baş boyun kanseri ve cerrahi olarak çıkarılabilen, lenf düğümü-pozitif meme kanserinde ameliyattan sonra adjuvan tedavi olarak uygulanabilir^{1,35}.
- II. Paklitaksel: Sisplatin veya karboplatinle birlikte over kanserinin tedavisinde inoperabl olgular dahil birinci sıra ilaç olarak kullanılır. İlerlemiş over kanserinde topotekan ve lipozomal doksorubisin ile birlikte, ikinci sıra veya daha sonraki ilaç olarak da kullanılabilir. Metastatik veya erken evre meme kanserinde kullanılır. Anafilaktoid tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturabildiğinden uygulama öncesinde bir kortikosteroid, bir antihistaminik ve bir histamin blokörü ile premedikasyon yapılması gerekir^{1,36}.
- III. Kabazitaksel: Daha önce dosetaksel içeren bir rejimle tedavi edilmiş hormonal tedaviye yanıt vermeyen prostat kanseri hastalarında kullanılır^{1,37}.

2.2.1.7. Protein Kinaz İnhibitörleri

Normal durumda hücre siklusunun sürdürülmesinde ve hücre çoğalmasında çeşitli büyüme faktörlerinin, kendilerine özgül reseptörler üzerinden yaptıkları uyarıcı etki önemli rol oynar. Bunlara **protein tirozin kinaz** (PTK) adı verilir. Tirozin kinaz ve diğer tür protein kinaz etkinliği gösteren ve hücre çoğalması ile ilgili uyarıların hücre membranındaki reseptörlerden hücre çekirdeğindeki gen transkripsiyonu ile ilgili süreçlere aktarılmasını sağlayan transdükleme yollarında protein kinaz dizileri veya basamakları rol alırlar¹⁻³.

Birçok reseptör tirozin kinaz türünde veya serbest protein kinazlarla ilişkili 'Büyüme Faktörü' (BF) reseptörlerinde ya da transdükleme yollarında rol alan biyokimyasal faktörlerin genlerinde aktive edici mutasyonların meydana gelmiş olduğu ve bunun sonucu bu işlevsel öğelerin gen ekspresyonunun arttığı veya reseptörlerin ortamda ligand bulunmamasına karşın yapısal şekilde kendiliğinden aktive edildiği kanser hücrelerinde gösterilmiştir¹⁻³.

Reseptör tirozin kinaz inhibitörü ve benzeri diğer protein tirozin kinazların inhibitörü olan ilaçları kapsayan protein kinaz inhibitörü olan ilaç sınıfının, ilk kullanıma giren üyesi, imatinib adlı küçük moleküllü bir protein kinaz inhibitörüdür. Daha sonra dasatinib, erlotinib, nilotinib, sorafenib ve sunitib FDA (Food and Drug Administration) onayı almış ve tıbbi kullanıma girmiştir. Bunlardan sonra ponatinib, çoklu hedeflere yönelik protein tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir¹⁻³.

- I. İmatinib: BCR-ABL proteinini eksprese eden lösemi hücrelerinin çoğalmasını, bu proteinin tirozin kinaz etkinliğini güçlü ve özgül şekilde inhibe ederek durdurur. Ayrıca kök hücre faktörü olan c-KİT adlı reseptör tirozin kinazı da inhibe ederek gastrointestinal stromal tümörlerin adjuvan tedavisinde kullanılır³⁸.
- II. Dasatinib: İmatinib dahil daha önceki tedavilere dirençli olan veya dayanıksızlık gösteren kronik myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde endikedir³⁹.
- III. Erlotinib: Gemsitabin ile kombine olarak metastatik pankreas kanseri tedavisi, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu

taşıyan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli-olmayan akciğer kanserinin birinci sıra tedavisinde ve daha önce yapılan tedavilerin başarısız kalmasından sonra, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli-olmayan akciğer kanseri tedavisinde dosetaksele alternatif olarak kullanılır^{1,3}.

- IV. Gefitinib: Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinde aktive edici mutasyonlar olan ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli-olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılır^{1,3}.
- V. Lapatinib: İnsan EFGR'sini aşırı eksprese eden ilerlemiş veya metastatik meme kanseri tedavisinde endikedir⁴⁰.
- VI. Nilotinib: Diğer PTK inhibitörü tedavilerine direnç kazanmış olan veya dayanıksızlık gösteren kronik myeloid lösemisinin tedavisinde kullanılır^{1,3}.
- VII. Pazopanib: İlerlemiş renal hücreli kanserli hastaların birinci sıra tedavisinde ve ilerlemiş kanser için daha önce sitokin tedavisi görmüş renal hücreli kanser tedavisinde kullanılır¹.
- VIII. Sorafenib: İnterferon alfa veya interlökin ile tedavinin başarısız kaldığı ya da kontrendike olduğu ilerlemiş renal hücreli kanserin tedavisinde endikedir⁴¹.
- IX. Sunitinib: İlerlemiş veya metastatik renal hücreli kanserin tedavisi imatinibin başarısız kalmasından sonra cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya metastaz yapmış malign gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisi ve rezeksiyon yapılamayan veya metastatik nöroendokrin pankreas kanserinde kullanılır⁴².

2.2.1.8. Topoizomeraz I İnhibitörleri

Bu grupta *Campotheca acuminata* bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan kampothesinin yarı-sentetik türevleri olan iki ilaç, irinotekan ve topotekan bulunur. Bu iki ilaç hücre çekirdeğinde, mitoz-arası dönemde süpersarmal şeklinde birbirine dolanmış halde bulunan iki DNA ipliğini mitoz öncesi, replikasyona hazırlamakla görevli iki topoizomeraz enzimden biri olan topoizomeraz I'e bağlanıp inhibe ederek tümör hücrelerinin bölünmesini ve çoğalmasını durdurur¹.

- I. İrinotekan: Metastatik kolorektal kanserde tek başına veya 5-FU/folinik asitle kombine edilerek kullanılabilir⁴³.
- II. Topotekan: İlerlemiş over kanserinde paklitaksel ve lipozomal doksorubisin ile kombine edilebilir. Ayrıca küçük hücreli akciğer kanserinde de ikinci sıra tedavide kullanılır⁴⁴.

2.2.1.9. Monoklonal Antikorlar

Büyüme faktörlerini (BF) ve reseptörlerini antijen olarak kullanarak biyoteknolojik yöntemlerle üretilen “anti-BF” ve “anti-BF reseptörü” monoklonal antikorları, ilaç olarak kullanıldığında vücutta onlarla bağlanarak onları bloke ederler. Farmakolojik olarak immünolojik antagonist sayılırlar. İntravenöz infüzyon yoluyla verilirler. Yüksek maliyetli ilaçlardır¹.

- I. Bevasizumab: Vasküler endotelyal büyüme faktörünü bağlayarak inhibe eder. Metastatik meme kanseri, metastatik kolorektal kanser, skuamöz hücre olmayan küçük hücreli-olmayan akciğer kanserinde ve metastatik renal hücreli glial tümörlerde de endikasyon dışı olarak kullanılır⁴⁵.
- II. Panitumumab: EGRF’yi bağlayıp bloke eder. Öncesinde verilen kemoterapilerin başarısız kaldığı durumlarda EGFR eksprese eden, KRAS geni mutasyonsuz, metastaz yapmış kolorektal kanser tedavisinde kullanılır⁴⁶.
- III. Rituksimab: B tipi lenfositlerin CD20 antijenine bağlanıp bu hücreleri lizis yaparak yok eder. Foliküler Hodgkin-dışı lenfomada tek başına veya kombine olarak kullanılır⁴⁷.
- IV. Setuksimab: EGFR’ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. EGFR eksprese eden, diğer ilaçlara refrakter metastatik kolorektal kanserde irinotekan ile birlikte ve lokal olarak ilerlemiş skuamöz hücreli baş-boyun kanserinde radyoterapi ile birlikte kullanılır⁴⁸.
- V. Trastuzumab: İnsan epidermal büyüme faktörü-2’ye (HER2) bağlanarak onu bloke eder. HER2’yi çok fazla eksprese eden ve belirli koşulları taşıyan meme kanserinde hem adjuvan hem de metastatik hastalıkta bir

taksanla veya bir aromataz inhibitörü ile kombine ya da tek başına kullanılır ve i.v. infüzyonla verilir⁴⁹.

- VI. Radyoimmünokonjugatlar: Radyoiztopla işaretlenmiş monoklonal antikorlardır. Radyoizotopun hedef tümör hücrelerine yönelmesini sağlarlar. Bu amaçla iki ilaç kullanılır; ibritumomab ve tositumomab. İbritumomab, İtiryum-90 (Y-90) işaretlenmiş bir monoklonal antikordur ve düşük dereceli Hodgkin-dışı lenfomanın tedavisinde kullanılır. Tosimumab ise İyot-131 ile işaretlenmiştir ve aynı şekilde düşük dereceli Hodgkin-dışı lenfomanın tedavisinde kullanılır¹.

2.2.1.10. Diğer Sitotoksik Antineoplastik İlaçlar

- I. Altretamin: Diğer tedavi rejimlerinin etkisiz kaldığı ilerlemiş over kanserinin tedavisinde kullanılır. Oral yoldan kullanılan bir ilaçtır^{1,2}.
- II. Amsakrin: Amioakridin türevi bir ilaçtır. Döneme özgü olmayan DNA sentezini inhibe eden bir ilaçtır. Tedaviye cevap vermeyen AML'de remisyon elde etme amaçlı ve i.v. infüzyon şeklinde kullanılır¹.
- III. Arsenik trioksit: Bir inorganik arsenik bileşiğidir. Akut promyelositik lösemide daha önce uygulanan retinoid içeren kombine kemoterapinin başarısız kaldığı veya nükseden olgularda i.v. infüzyonla kullanılır¹.
- IV. Beksaroten: Hücrelerde hücre farklılaşması ve çoğalmasında rol oynayan stoplazmik bir transkripsiyon faktörü olan retinoid X reseptörünü aktive eder. Cildin T hücreli lenfomasının cilt belirtilerinin tedavisinde oral yoldan kullanılır¹.
- V. Bortezomib: Bir boronik asit türevidir. Hücrelerde hücre siklusu, apoptoz ve malign hücreye dönüşümle ilgili diğer süreçlerin düzenlenmesinde proteozom aracılı protein yıkımını inhibe eder. Böylece çoğalma inhibe olur ve apoptoz indüklenir. Diğer tedavilere refrakter multipl myelomanın tedavisinde intravenöz yoldan kullanılır^{50,51}.
- VI. Dakarbazin ve temozolomid: Dakarbazin atipik bir alkilleyici ilaç olup temozolomid ise ona yapıcı benzeyen bir ilaçtır. Dakarbazin intavenöz infüzyonla metastatik melanomun ve kombine halde yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılır. Temozolomid, radyoterapi ile birlikte

glioblastoma başlangıç tedavisinde ve malign gliomanın ikinci sıra tedavisinde oral yoldan kullanılır¹.

- VII. Hidroksikarbamid (Hidroksiüre): Yapıca üreyen benzeyen, S dönemine özgü bir ilaçtır. Kronik myeloid lösemide oral yoldan kullanılır¹.
- VIII. Krisantaspas (asparajinaz): *Escherichia coli* ve *Erwinia chrysanthemi* kültürlerinden hazırlanan bir enzimdir. Asparajinaz parenteral yolla verilir ve plazma kompartmanı içinde günlerce yeterli düzeyde kalır. Bu süre içinde plazmanın asparajini, bu enzim tarafından aspartik aside dönüştürülerek ortadan kaldırılır. Böylece DNA, RNA ve protein sentezi için kandaki asparajine bağımlı tümör hücreleri yok edilir. Asparajinaz, G1 dönemine özgüdür⁵².
- IX. Mitotan: DDT (dikloro difenil trikloroetan)'nin iki klorlu türevidir. Adrenal korteks hücrelerinde selektif sitotoksik etkisi vardır ve oral yoldan kullanılır. Yalnızca ilerlemiş ve inoperabl adrenokortikal kanserlerde ve Cushing sendromu tedavisinde kullanılır¹.
- X. Pentostatin: Bir nükleozid analogudur. Saçaklı hücreli lösemide i.v. yoldan kullanılır¹.
- XI. Pormifer sodyum ve Temoporfin: Malign tümör dokusunda birikirler ve lazer ışınıyla aktive edilince sitotoksik etki yaparlar. Bu tedaviye 'fotodinamik tedavi' denilir. Pormifer sodyum küçük hücreli-olmayan akciğer kanseri tedavisinde, temoporfin ise tıkalıcı özofagus kanseri tedavisinde i.v. yoldan kullanılırlar¹.
- XII. Talidomid: 1950'lerde hipnosedatif olarak piyasaya sürülmüş fakat sonra 'talidomid faciasından' sonra yasaklanmıştır. Fakat yarar/zarar kıyaslaması yapılarak antineoplastik olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır. 65 ve yukarı yaştaki hastalarda tedavi edilmemiş multipl myelomanın veya bu hastalığı taşıyan ve kalple ilgili risk faktörleri gibi diğer hastalıkların bulunması nedeniyle yüksek dozlu kemoterapiye uygun olamayan hastaların birinci sıra tedavisi olarak melfalan ve prednizonla kullanılır¹.

- XIII. Trabektaadin: Antrasiklinler ve ifosfamid ile yapılan birinci sıra tedavinin başarısız kaldığı veya kontrendike olduğu ilerlemiş yumuşak doku sarkomunun tedavisinde intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır¹.
- XIV. Tretinoin: Güçlü bir A vitamini analogudur. Akut promiyelositik lösemisinin tedavisinde remisyon indüksiyonunda tek başına veya kemoterapi ile birlikte oral yoldan kullanılır¹.

2.2.2. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri

Hormon veya hormon antagonisti niteliğindeki antineoplastik ilaçlar sitotoksik değil, sitostatik ve uzun süreli etki yaparlar. Diğer antineoplastik ajanlarla çapraz-rezistans ilişkileri yoktur¹.

- I. Glukokortikoidler: Bu grupta en sık kullanılan ilaç prednizondur. Lenfoid dokuda proliferasyonu inhibe ederler, ayrıca mezenkimal dokunun proliferasyonunu engellerler. Glukokortikoidler, akut lenfoblastik veya akut farklılaşmamış lösemiler, Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalar ve multipl myelomanın tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca diğer antineoplastik ajanların meydana getirdiği yan etkilerin azaltılması amacıyla da kullanılabilirler¹.
- II. Estrojenler: Prostat kanserinde palyatif tedavide etinil estradiol kullanılır¹.
- III. Profestinler: Projesteron benzeri etki gösteren sentetik hormonal ilaçlardır. Endometriyum kanserinde kullanılırlar. Meme ve prostat kanserinde de kısıtlı etkinlikleri vardır. En sık kullanılanları; megestrol asetat, noretisteron ve medroksiprojesterondur¹.
- IV. Antiöstrojenler: Bu gruptan tamoksifen sitrat ve toremifen; hedef hücrelerde östrojen reseptörlerini kompetitif olarak bloke ederler. Formestan, eksemestan, anastrozol ve letrozol ise over ve over-dışı dokularda androjenik nitelikteki estradiol prekürsörlerinin estradiole dönüşümünü katalize eden aromataz enzimini inhibe ederler¹.
- V. Gonadorelin Analogları: Uzun etki süreli analoglar, hipofizde desentizasyona neden olarak gonadotropin salgılanmasını durdururlar. Prostat kanseri tedavisinde kullanılırlar¹.

- VI. Gonadotropin Saliverici Hormon Antagonistleri: Bu grupta bulunan degareliks isimli hormon, ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde kullanılır¹.
- VII. Antiandrojenler: Bunlar siproteron asetat, flutamid ve nilutamiddir. Testosteron reseptörlerini bloke ederler. İlerlemiş prostat kanseri tedavisinde kullanılabilirler¹.
- VIII. Somatostatin analogları: Lantreotid ve oktreotid büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörlerinin tedavisinde ve karsinoid tümör gibi nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılır¹.

2.3. Lipid Metabolizması

Plazmadaki temel lipidler; kolestrol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Bu temel lipidler suda çözünmezler ve böylece plazmada tek başlarına taşınamazlar. Plazmada, özel apoproteinlerle (apo) birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş '**lipoprotein**' isimli partiküller halinde bulunurlar. Apoproteinler, lipoproteinlerin vücutta taşınma, dağılma ve metabolize edilmelerinin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir¹⁻³.

Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farklılıkları olan çeşitli tipleri vardır. Bunlar; apo A-I, A-II, A-III, apo B48, B100, apo C-I, C-II, apo D ve apo E'dir. Apoproteinlerin bir kısmı lipoproteinlerde yapısal rol oynar, bir kısmı lipoproteinlerin metabolizmalarında rol alır ve diğer kısım ise lipoproteinleri ilgili lipoproteine özgü hücre membranı reseptörleri tarafından tanınmasını ve onlarla etkileşmesini sağlar. Vücutta lipoproteinlerin hücreler arası taşınmasında ve hücrelere alınmasında en önemli rolü olan apoprotein B'dir¹⁻³.

2.3.1. Temel Lipidler

- I. **Trigliserid:** Gliserolün üç alkol grubunun yağ asitleri ile esterleşmesi ile oluşurlar ve nötral yağ olarak adlandırılırlar. Vücuttaki lipidlerin büyük bir kısmını trigliseridler oluşturmaktadır. Yağ asitlerinin depo şekli olan trigliseridler omurgalıların karaciğer, barsak ve yağ dokusu hücrelerinde aktif olarak sentez edilir. Plazmada apoproteinlerle birleşerek, lipoprotein halinde taşınırlar⁵³.

- II. Kolesterol:** Kolesterol başta karaciğer (%80) olmak üzere, deri, adrenal korteks, ince bağırsaklar ve testis gibi organlarda, asetil-CoA moleküllerinden 27 karbonlu kompleks bir yapı olarak sentezlenir. Kolesterol sentezi, 'Düşük Dansiteli Lipoproteinler' (LDL/DDL) reseptörleri tarafından alınan LDL-kolesterolünün etkisi ile inhibe olmaktadır.

Kolesterol gereksinimi olmasına karşın ekstrahepatik dokularda kolesterol az miktarda sentez edilmektedir. Başlıca karaciğerde sentezlenen kolesterol, dokulara plazmada lipoprotein halinde taşınmaktadır. LDL ile büyük miktarda kolesterol ekstrahepatik dokulara aktarılmaktadır⁵³.

2.3.2. Lipoproteinler

- I. Şilomikronlar:** Besin kaynaklı trigliseridleri, esterleşmemiş kolestrolü ve kolestrol esterlerini taşıyan ve en büyük molekülü en düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir. %84 kadarını trigliserid ve %5'e yakın kısmını kolesterol oluşturur. Yemekten sonra ince barsak mukozasının epitel hücrelerinde, absorbe edilen trigliserid ve kolesterolün, apo-B48 ve diğer bazı apoproteinler ile birleşerek sistemik dolaşıma taşınırlar. Trigliseridler, lipoprotein lipaz tarafından (LPL) hidroliz edilir ve gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrıştırılır. Şilomikron kalıntıları ise, reseptör aracılı endositoz ile hepatositler tarafından kandan temizlenir^{1-3,53}.
- II. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (ÇDDL/VLDL):** Karaciğerde sentezlenirler ve trigliseridleri periferik dokulara taşırlar. VLDL trigliseridleri LPL tarafından hidroliz edilir. Trigliseridlerin azalması ile oluşan şilomikron kalıntılarının bazıları şilomikron endositoz ile direkt olarak karaciğere alınır. Kalan kısmı ise hepatik lipaz ile daha fazla trigliseridin uzaklaştırılmasıyla LDL (DDL)'ye dönüşürler. Kandaki LDL partiküllerinin hemen hepsi bu şekilde oluşur^{1-3,53}.
- III. Orta Dansiteli Lipoproteinler (ODL):** Karaciğerden kana salıverilen VLDL'nin LDL'ye dönüşümü sırasında oluşan kısa ömürlü ara

metabolitlerdir, LDL preskürsörüdürler. Bu dönüşüm hızlı bir şekilde olduğundan plazmadaki seviyesi düşüktür^{1-3,53}.

IV. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (DDL/LDL/beta-lipoproteinler):

VLDL'den dönüşüm sonucu oluşan daha küçük molekül ağırlıklı lipoproteinlerdir. Plazmada en önemli kolesterol taşıyıcısıdır. Plazmadaki kolesterolün %60-75'i bu fraksiyon içindedir. Apoprotein olarak sadece Apo-B100 içerir. Kandan karaciğer ve diğer bazı yapıların hücrelerinin içine girmek ve orada katabolize edilmek suretiyle uzaklaştırılır^{1-3,53}.

V. Lipoprotein (a): Lipoprotein (a), LDL'ye apo (a) proteinin disülfür köprüsünün bağlanması ile oluşur. Kişilerin genetik özelliğine göre plazmadaki konsantrasyonu bireyler arasında değişkenlik gösterir^{1-3,53}.

VI. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (YDL/HDL/alfa - lipoproteinler):

Molekül ağırlığı en düşük olan ve yüksek oranda protein içeren, en yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdir. Ortalama %22 fosfolipid, %20 kolesterol ve %10'dan az oranda trigliserid içerir. Hepatositlerde ve enterositlerde sentez edilir. Normalde plazmadaki kolesterolün %20-25'ini taşırlar. HDL'ler plazmadan trigliseridlerin ve kolesterolün temizlenmesinde, kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve orada metabolize edilmesinde önemli rol oynarlar^{1-3,53}. Plazmada HDL kolesterolü düzeyinin 40mg/dl'nin altında olması koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Bu değer 60mg/dl ve üzerinde olması koroner kalp hastalığına karşı belirgin bir koruma sağlar^{1,3}.

Plazmada ölçülen HDL ve LDL değerlerinden ziyade, LDL/HDL oranı, koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik komplikasyonların riskini öngörme bakımından önem teşkil eder^{1,3}.

2.3.3. Dislipidemi

Plazmada lipid düzeylerinin normal sınırları dışına çıkmasına 'dislipidemi' denir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, ölümlerin büyük bir bölümünde neden olarak ortaya çıkan koroner arter hastalığı ile temel lipidlerin ve plazma lipoprotein düzeyi arasında yakın ilişki olduğu ortaya konmuştur¹⁻³.

Plazma lipid düzeyleri dört parametrenin ölçülmesi ile değerlendirilir. Bunlar total trigliserid, total kolesterol, HDL(YDL) ve LDL(DDL) düzeyleridir. Tabloda bu değerlerin düzeylerinin derecelendirilmesi verilmiştir¹⁻³ (Tablo 3).

Tablo 3. Serum Lipid Konsantrasyonları⁵⁴

Serum Lipid Konsantrasyonu (mg/ dl)	Sınıflama
<u>Kolesterol</u>	
<200	İstenen düzey
200-239	Sınırdaki yüksek
≥240	Yüksek
<u>Trigliserid</u>	
<150	Normal
150-199	Sınırdaki yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek
<u>HDL</u>	
<40	Düşük
<u>LDL</u>	
<100	Normal
100-129	İstenen düzey
130-159	Sınırdaki yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek

Bu düzeyler yemek zamanlarına göre günlük değişimler gösterir. Bu nedenle özellikle trigliserid düzeyi, son yemekten 12 saat sonra aç karna alınan kan numunelerinde ölçülerek standardize edilir¹⁻³.

Hiperlipidemiler, lipid metabolizmasının primer bir bozukluğu şeklinde meydana gelebildiği gibi, bazı hastalıklara ya da ilaç yan etkilerine bağlı olarak da sekonder hiperlipidemi şeklinde de ortaya çıkabilirler¹⁻³.

Günümüzde hiperlipidemilerin sınıflandırılması Fredrickson şemasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflandırma lipidlerin kimyasal tanımı ve lipoproteinlerin elektroforezine dayanmaktadır^{2,3,55}.

- I. **Tip I/Ailesel Hiperşilomikronemi:** Seyrek rastlanılır. Lipoprotein lipaz veya apo-C2 eksikliğinden kaynaklanır. Hastanın yağdan zengin beslenmesi tetikleyebilir. Bu bozukluk akut bir pankreatit atağı oluşuncaya kadar teşhis edilemez. Bu hastalarda baskın olarak şilomikronemi bulunmasına rağmen VLDL ve trigliserid düzeyi belirgin olarak artar^{2,3,55}.
- II. **Tip IIA/ Ailesel Hiperkolesterolemi:** Ailesel hiperkolesterolemi, otozomal dominant bir karakter olarak geçer ve esas olarak LDL reseptöründe bozukluk vardır. Heterozigotların çoğunda kolesterol düzeyi 260-500 mg/dl arasındadır. Trigliseridler genelde normaldir. Çocukluk çağında koroner arter hastalığına neden olabilen homozigot ailesel hiperkolesterolemide kolesterol düzeyi genellikle 1000mg/dl'nin üstündedir^{2,3,55}.
- III. **Tip IIB / Ailesel Kombine Hiperlipidemi:** Ailesel kombine hiperlipidemide LDL yanında VLDL düzeyi artar ve yarı-dominant bir özellik olarak geçer. Kolesterol ve trigliserid orta derecede yükselir^{2,3,55}.
- IV. **Tip III / Ailesel Disbetalipoproteinemi:** Bu bozuklukta VLDL ve şilomikron kalıntıları birikir ve LDL düzeyi düşer. Bu kalıntılar kolesterol yönünden zengin olduklarından, kolesterol düzeyi trigliserid düzeyi kadar yüksek olabilir. Hastalar obez olmaya eğilimlidir ve bazılarında glikoz toleransı bozulur^{2,3,55}.
- V. **Tip IV / Ailesel Hipertrigliseridemi:** Genellikle trigliseridden zengin lipoproteinlerin uzaklaştırılmasının bozulması sonucu ortaya çıkar. VLDL ve şilomikronlar LPL için yarışan substratlar olduğundan, VLDL sentezini arttıran faktörler lipemiyi kötüleştirir. Çoğu hastada insülin direnciyle birlikte gövdesel obezite vardır^{2,3,55}.
- VI. **Tip V / Ailesel Kombine Hipertrigliseridemi:** Serum VLDL ve şilomikron düzeyleri yükselmiştir. LDL düzeyleri normal veya azalmış olabilir. Kolesterol ve trigliserid değerleri yüksektir ve bu durumu genellikle genetik bir bozukluktan kaynaklanır. Hastalarda obezite ve diyabet de görülebilir^{2,3,55}.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Yeri ve Türü

Araştırmanın temelini Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Onkoloji Bölümü'nde 2010 Kasım- 2015 Şubat tarihleri arasında kapesitabin tedavisi alan hastalar oluşturmaktadır.

Onkoloji Bölümünden 247 dosya numarasına ulaşılabilmiştir. Bu dosyalar arşivden ve hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmış ve ilgili parametrelerine ulaşılabilen 57 hasta değerlendirmeye alınabilmiştir. Bu hastaların kapesitabin tedavisi öncesi ve sonrası 5 kontrol test ile lipid profilleri değerlendirilmiştir.

3.2. Değerlendirme Parametreleri

Çalışmamızda hastalara ait aşağıdaki parametreleri değerlendirilmiştir.

1. Demografik özellikler
2. Dislipidemi/ Diabet öyküsü
3. Kanseri Tipi/ Evresi
4. Tedavi rejimi
5. Trigliserid
6. Kolesterol
7. HDL
8. LDL
9. ALT
10. AST
11. ALP
12. MCV
13. Hb
14. B12
15. Folat

3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve paired samples-t test, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (min-maks), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar tek yıldız, p değerinin $<0,01$ olduğu durumlar ise çift yıldız ile gösterilerek istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Dosyaları incelenen 57 hastanın 46'sı kadın (%80,7), 11'i erkektir (%19,3). (Tablo 4.) Kadınların yaş ortalaması $54,4 \pm 11,7$, erkeklerin yaş ortalaması $62,9 \pm 7,8$ olmak üzere 57 hastanın yaş ortalaması $56,1 \pm 11,5$ 'dir (Tablo 5).

Tablo 4. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

	n	%
Kadın	46	80,7
Erkek	11	19,3
Toplam	57	

Tablo 5. Hastaların Yaşlarına Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaş Ortalaması
Kadın	$54,4 \pm 11,7$
Erkek	$62,9 \pm 7,8$
Toplam	$56,1 \pm 11,5$

ort $\pm$ ss

4.2. Hastaların Klinik Verileri

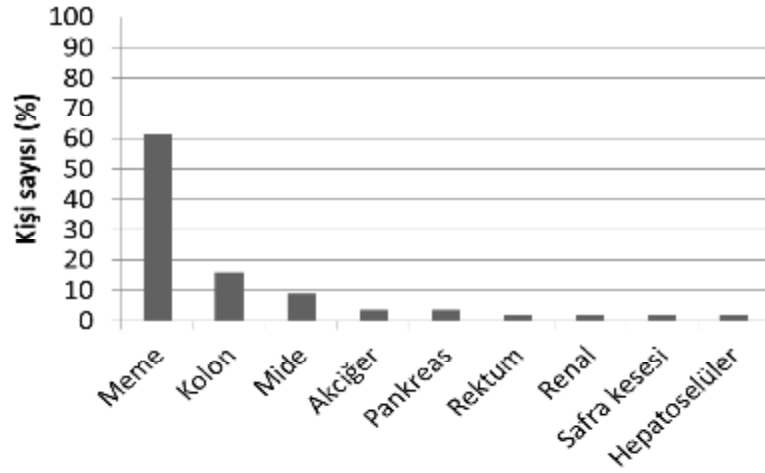
Kapesitabin tedavisi öncesinde, 13 hastanın Diabeti, 21 hastanın dislipidemisi bulunmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı

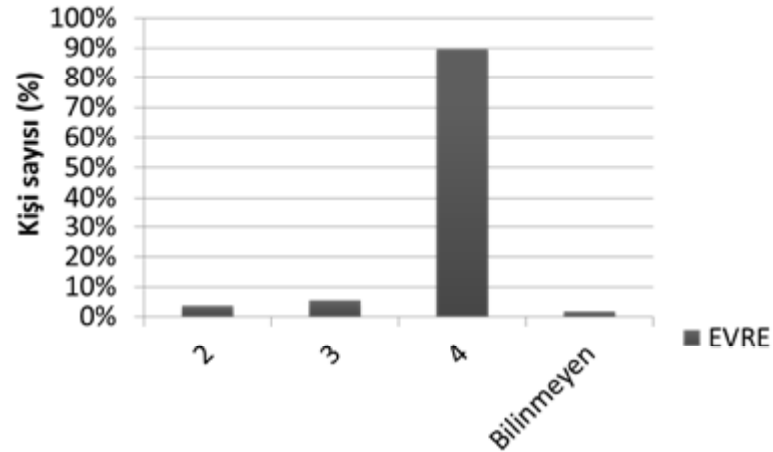
		n	%
Diabet	Var	13	22,8
	Yok	44	77,2
Dislipidemi	Var	21	36,8
	Yok	36	63,2

57 hastanın; 35'i (61,4) meme, 9'u (%15,8) kolon, 5'i (%8,8) mide, 2'si (%3,5) pankreas, 2'si (%3,5) akciğer, 1'i (%1,75) rektum, 1'i (%1,75) hepatoselüler, 1'i (%1,75) renalpelvis ve 1'i (%1,75) de safra kesesi kanseridir (Şekil 4).

51 hasta 4. evre, 3 hasta 3. evre, 2 hasta 2. evrededir ve bir hastanın ise evresi bilinmemektedir (Şekil 5).



Şekil 4. Hastaların kanser tipi dağılımı



Şekil 5. Hastaların kanser evrelerine göre dağılımı

Tedavisinde kapesitabini tek ilaç olarak alan hasta sayısı 20'dir (%35,1). 37 (%64,9) hasta ise kapesitabini diğer antineoplastik ilaçlarla kombine olarak almışlardır (Tablo 7).

Tablo 7. Tedavi Rejimleri

	n	%
Tek İlaçlı tedavi (Kapesitabin)	20	35,1
Kombine tedavi	37	64,9

37 hastanın kombine tedavilerinde kapesitabine eşlik eden ilaç ve ilaç gruplarının; lapatinib (%13,8), trastuzumab (%8,8), sisplatin (%8,8), okzaliptatin (%7), dosetaksel (%5,3), vinorelbin (%5,3), gemsitabin (%3,5), oksaliptatin/bevasizumab (%3,5), 5-FU (%1,75), bevasizumab (%1,75), doksorubisin/paklitaksel (%1,75), gemsitabin/lapatinib (%1,75) ve gemsitabin+tamoksifen (%1,75) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Kapesitabin ile Kombine Edilen İlaçlar

Kapesitabin ile Kombine Edilen İlaçlar	n	%
5-FU	1	1,75
Bevasizumab	1	1,75
Sisplatin	5	8,8
Doksorubisin+Paklitaksel	1	1,75
Dosetaksel	3	5,3
Gemsitabin	2	3,5
Gemsitabin+Lapatinib	1	1,75
Gemsitabin+Tamoksifen	1	1,75
Lapatinib	8	14
Oksaliptatin+Bevasizumab	2	3,5
Okzaliptatin	4	7
Trastuzumab	5	8,8
Vinorelbin	3	5,3

4.3. Hastaların Lipid Değerleri ve İlgili Verileri

Kapesitabin tedavisi öncesi trigliserid değeri 179(69-657) mg/dl, sonrası 1. kontrolde 237(84-809) mg/dl, 2. kontrolde 272(108-946) mg/dl, 3. kontrolde 249(106-946) mg/dl, 4. kontrolde 267(116-611) mg/dl ve 5. kontrolde ise 267(116-611) mg/dl olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 9).

Kapesitabin tedavisi öncesi kolesterol değeri 187,7±50 mg/dl, sonrasında 1. Kontrolde 204,6±49,8 mg/dl, 2.kontrolde 218,9±57,7 mg/dl, 3.kontrolde 230,4±64,3 mg/dl, 4. Kontrolde 238,4±64,8 mg/dl ve 5. Kontrolde 242,3±52,7 mg/dl olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Kapesitabin Tedavisi Öncesi/Sonrası Trigliserid ve Kolesterol Değerleri

	ÖNCESİ	SONRASI				
		1	2	3	4	5
Trigliserid* (mg/dl)	179 (69-657)	237 (84-809)	272 (108-946)	249 (106-946)	267 (116-611)	321 (228-871)
Kolesterol** (mg/dl)	187,7 ±50	204,6 ±49,8	218,9 ±57,7	230,4 ±64,3	238,4 ±64,8	242,3 ±52,7

*medyan(min-maks) $p<0.01$

**ort±ss $p<0.05$

Kapesitabin tedavisi öncesi HDL değeri 42,7±11,4 mg/dl, sonrası 1. kontrolde 43,4±12,1 mg/dl, 2. kontrolde 41,7±11,1 mg/dl, 3. kontrolde 39,1±10,3 mg/dl, 4. kontrolde 43,5±13,2 mg/dl ve 5. kontrolde ise 50,1±16,4 mg/dl olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Kapesitabin tedavisi öncesi LDL değeri 108,9±47 mg/dl, sonrası 1. kontrolde 101,9±51,1 mg/dl, 2. kontrolde 111,6±53,7 mg/dl, 3. Kontrolde 120,9±61,6 mg/dl, 4. kontrolde 131,4±60 mg/dl ve 5. kontrolde ise 124,1±41,7 mg/dl olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Kapesitabin Tedavisi Öncesi/Sonrası HDL ve LDL Değerleri

	Öncesi	Sonrası				
		1	2	3	4	5
HDL (mg/dl)	42,7 ±11,4	43,4 ±12,1	41,7 ±11,1	39,1 ±10,3	43,5 ±13,2	50,1 ±16,4
LDL (mg/dl)	108,9 ±47	101,9 ±51,1	111,6 ±53,7	120,9 ±61,6	131,4 ±60	124,1 ±41,7

ort±ss

Kapesitabin tedavisi öncesi ALT değeri 22(9-160) U/L, sonrası 1. kontrolde 23(7-193) U/L, 2. kontrolde 23(8-97) U/L, 3. kontrolde 27(11-110) U/L, 4. kontrolde 30(9-144) U/L ve 5. kontrolde ise 28(14-267) U/L olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Kapesitabin tedavisi öncesi AST değeri 25(12-235) U/L, sonrası 1. kontrolde 25(13-145) U/L, 2. kontrolde 26(13-167) U/L, 3. kontrolde 30(10-448) U/L, 4. kontrolde 33(13-215) U/L ve 5. kontrolde ise 29(22-149) U/L olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Kapesitabin tedavisi öncesi ALP değeri 88 (35-1047)U/L, sonrası 1. kontrolde 82(30-412) U/L, 2. kontrolde 82(25-583) U/L, 3. kontrolde 91(41-863) U/L, 4. kontrolde 85(52-363) U/L ve 5. kontrolde ise 95(63-540) U/L olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası ALT/AST/ALP Değerleri

	Öncesi	Sonrası				
		1	2	3	4	5
ALT (U/L)	22 (9-160)	23 (7-193)	23 (8-97)	27 (11-110)	30 (9-144)	28 (14-267)
AST (U/L)	25 (12-235)	25 (13-145)	26 (13-167)	30 (10-448)	33 (13-215)	29 (22-149)
ALP (U/L)	88 (35-1047)	82 (30-412)	82 (25-583)	91 (41-863)	85 (52-363)	95 (63-540)

Medyan(min-maks)

Kapesitabin tedavisi öncesi MCV değeri $85,7 \pm 85,7$ fL, sonrası 1. Kontrolde $88,8 \pm 9,6$ fL, 2. kontrolde $91,4 \pm 11,5$ fL, 3. Kontrolde $90,1 \pm 12,6$ fL, 4. Kontrolde $86,5 \pm 9,8$ fL ve 5. kontrolde ise $86,8 \pm 9,5$ fL olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve tedavi sonrası yapılan ilk 3 kontrolün artışı anlamlı bulunmuştur. Kapesitabin tedavisi öncesi HB değeri $12 \pm 1,8$ g/dL, sonrası 1. kontrolde $11,8 \pm 2$ g/dL, 2. kontrolde $12,1 \pm 1,8$ g/dL, 3. kontrolde $11,6 \pm 2,2$ g/dL, 4. kontrolde $11,2 \pm 2,4$ g/dL ve 5. kontrolde ise $11,9 \pm 2,4$ g/dL olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası MCV ve Hb Değerleri

	Öncesi	Sonrası				
		1	2	3	4	5
MCV* fL	$85,7 \pm 8,3$	$88,8 \pm 9,6^*$	$91,4 \pm 11,5^*$	$90,1 \pm 12,6^*$	$86,5 \pm 9,8$	$86,8 \pm 9,5$
Hb g/dL	$12 \pm 1,8$	$11,8 \pm 2$	$12,1 \pm 1,8$	$11,6 \pm 2,2$	$11,2 \pm 2,4$	$11,9 \pm 2,4$

ort $\pm$ ss * $p < 0.05$

Kapesitabin tedavisi öncesi B12 değeri 306(108-1500) pg/ml, sonrası 1. kontrolde 420(99-2043) pg/ml, 2. kontrolde 397(126-1500) pg/ml, 3. kontrolde 463(113-2209) pg/ml, 4. kontrolde 332(154-1274) pg/ml ve 5. kontrolde 463(231-840) pg/ml olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$) Kapesitabin tedavisi öncesi folat değeri $9,2\pm6$ ng/ml, sonrası 1. kontrolde $8,6\pm4,7$ ng/ml, 2. kontrolde $10,6\pm6,4$ ng/ml, 3. kontrolde $9,6\pm5,9$ ng/ml, 4. kontrolde $12,4\pm7$ ng/ml ve 5. kontrolde ise $12\pm6,3$ ng/ml olduğu istatistiksel olarak hesaplanmış ve anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Kapesitabin Kullanımı Öncesi/Sonrası B12 ve Folat Değerleri

	Öncesi	Sonrası				
		1	2	3	4	5
B12^a pg/ml	306 (108-1500)	420 (99-2043)	397 (126-1500)	463 (113-2209)	332 (154-1274)	463 (231-840)
Folat^b ng/ml	$9,2\pm6$	$8,6\pm4,7$	$10,6\pm6,4$	$9,6\pm5,9$	$12,4\pm7$	$12\pm6,3$

a.medyan(min-maks)

b.ort $\pm$ ss

Dislipidemisi olmayan hastalarda kapesitabin tedavisi öncesi kolesterol değeri $164,4\pm36,1$ mg/dl iken 5 tedavi kürünün sonunda yapılan kontrolde $238,7\pm62,1$ mg/dl olduğu hesaplanmıştır. Dislipidemisi olanlarda ise kapesitabin tedavi öncesi kolesterol değeri $227,7\pm45,4$ mg/dl iken 5 tedavi kürünün sonunda yapılan kontrolde $248,8\pm34,8$ mg/dl olduğu istatistiksel olarak hesaplanmıştır (Tablo 14).

Dislipidemisi olmayan hastalarda kapesitabin tedavisi öncesi trigliserid değeri $140,9\pm38$ mg/dl iken 5 tedavi kürünün sonunda $328,3\pm104,6$ mg/dl olduğu hesaplanmıştır. Dislipidemisi olanlarda ise kapesitabin tedavi öncesi

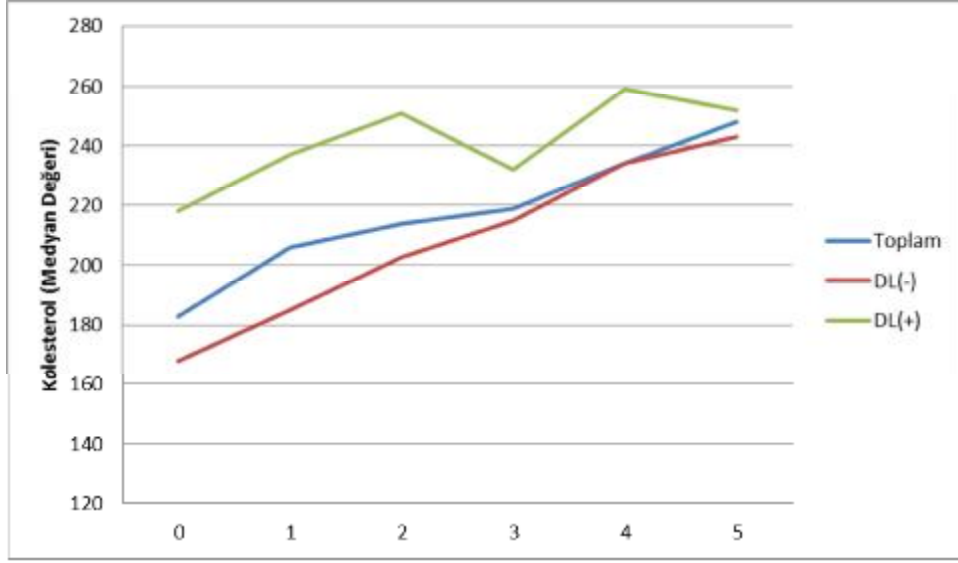
trigliserid değeri 270,1±137,4 mg/dl iken 5 tedavi kürünün sonunda yapılan kontrolde 503,6±250,6 mg/dl olduğu hesaplanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Dislipidemisi olan/olmayan hastaların, kapesitabin kullanımı öncesi/sonrası trigliserid ve kolesterol değerleri

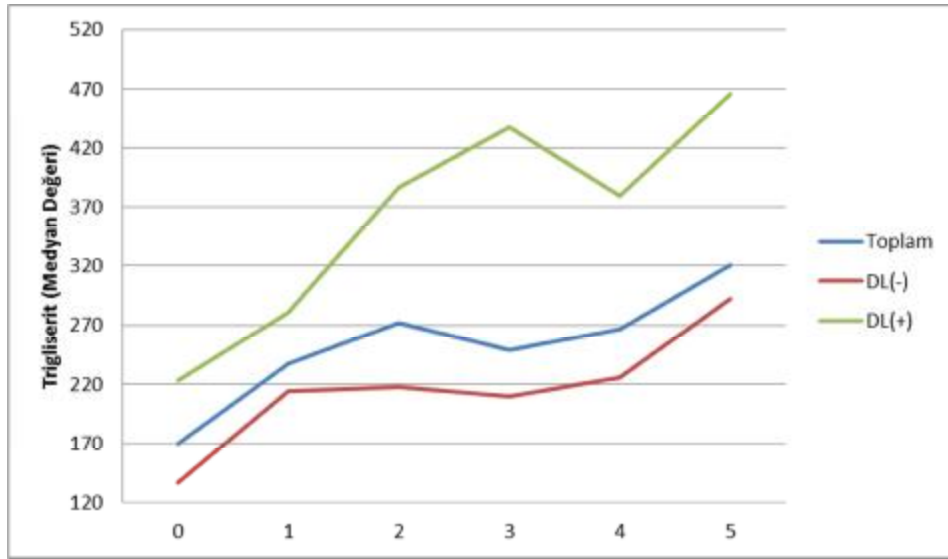
			Sonrası				
	Dislipidemi	Öncesi	1	2	3	4	5
Kolesterol	Yok	164,4 ±36,1	187,4 ±41,7	198,1 ±48,6	214,2 ±51,7	223,1 ±52,7	238,7 ±62,1
	Var	227,7 ±45,4	234,1 ±49,6	255,9 ±55,1	261,5 ±76,2	263,3 ±78,2	248,8 ±34,8
Trigliserid	Yok	140,9 ±38	245,2 ±136,1	240,6 ±102,2	237,8 ±106,8	253,2 ±118,1	328,3 ±104,6
	Var	270,1 ±137,4	354,9 ±190,2	437,4 ±219,7	455,5 ±197,8	380,4 ±98,9	503,6 ±250,6

ort±ss

Kapesitabin tedavisi öncesinde dislipidemisi olan ve olmayan hastaların kapesitabin kullanımına bağlı trigliserid ve kolesterol değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 14) (Şekil 6) (Şekil 7).



Şekil 6. Dislipidemisi olan/olmayan hastaların kolesterol değerleri



Şekil 7. Dislipidemisi olan/olmayan hastaların trigliserid değerleri

5. TARTIŞMA

Kapesitabinin çeşitli kanser türleri üzerindeki tedavi edici etkisi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Oral yolla kullanılan bir ön ilaç olup vücutta 5-FU'e dönüşerek etkinlik kazandığı belirtilmiştir. Kapesitabin, infüzyon suretiyle yapılan 5-FU tedavisi ile benzer etkinliktedir¹. Toksisite yani ilaç güvenliliği açısından da benzerlik göstermesine karşın lipid profili bakımından benzerlik göstermemektedir.

Kapesitabin kullanımının lipid profili üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada lipid değerlerine ulaşılabilen 57 olgu değerlendirilmiştir. 35 hasta meme ve 9 hasta kolon kanseridir ve kapesitabinin endikasyonları ile örtüştüğü belirlenmiştir. Bar-Sela ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 hastanın %72'si kolorektal ve %20'si meme kanseridir, oransal olarak paralellik göstermese de endikasyonları benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %35'i kapesitabini tedavide tek ilaç olarak 2 ile 8 kür arası almışlardır ve istatiksel olarak ortalama 5 kür üzerinden kontrol testleri hesaplanmıştır. Benzer bir çalışmada ise ortalama 4 kür üzerinden kontrol testleri yapılmıştır⁵⁶.

Kapesitabin kullanım öncesi ve sonrası yapılan kontrol testlerinde kolesterol değerlerinin ortalama olarak 187,7±50 mg/dl'den 242,3±52,7 mg/dl'ye, trigliserid değerlerinin ise ortalama olarak 179(69-657) mg/dl'den 321(228-871) mg/dl'ye yükseldiği tespit edilmiş ve bu artışlar istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Trigliserid seviyesinin artışı, kolesterol seviyesinin artışından daha yüksek olduğu görülmüştür. Kapesitabin tedavisi alan hastalarda hipertrigliseridemi gelişme insidansı hiperkolesterolemiye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir⁵⁶⁻⁵⁸. Kurt ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada trigliserid seviyesinin 137±76 mg/dl'den 204±125 mg/dl'ye, Bar- Sela ve arkadaşlarının 102 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise trigliserid seviyesinin 149±80 mg/dl'den 236±137 mg/dl'ye yükseldiği gözlemlenmiştir ve çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir^{56,57}.

Kolesterol ve trigliseride ilave olarak hastaların HDL ve LDL değerleri de incelenmiş fakat bu değerlerde meydana gelen değişimler istatiksel olarak

anlamalı bulunmamıştır. Duman ve arkadaşlarının iki olgu içeren çalışmasında HDL seviyesinin 1. hastada 46 mg/dl'den 4,8 mg/dl'ye, 2. hastada 114 mg/dl'den 32 mg/dl'ye düştüğü, LDL seviyesinin ise 1. hastada 108 mg/dl'den 5 mg/dl'ye düştüğü, 2. hastada ise 40 mg/dl'den 48 mg/dl'ye yükseldiği tespit edilmiştir.

Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi, diyet, kilo artışı, obezite, alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon ve nefrotik sendrom gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir⁵⁶⁻⁶⁰. Çalışmada kapesitabin kullanımı öncesinde hastaların 13'ünde diyabet ve 21'inde de dislipidemi bulunduğu tespit edilmiştir. Kapesitabin tedavisinin kesilmesiyle hastaların serum lipid değerlerinin başlangıç seviyelerine inme eğilimi, hipertrigliserideminin kapesitabin kullanımına bağlı olduğunu desteklemektedir. Dislipidemisi olan ve olmayan hastaların artışlarına baktığımızda ise dislipidemi öyküsü olan hastaların, trigliserid ve kolesterol değerlerinin daha fazla artış gösterdiği tespit edilmiştir. Literatürdeki ilgili çalışmalarda da kapesitabin tedavisinin kesilmesiyle lipid değerlerinin normale döndüğü gözlemlenmiştir⁵⁸⁻⁶⁰.

Bazı ilaçların kullanımının da (Beta-blokörler, glukokortikoidler, tiazidler, estrogenler ve antipsikotik ilaçlar vs.) hiperlipidemiye sebep olabileceği ifade edilmiştir⁵⁶. Kapesitabin tedavisine bağlı olarak da hipertrigliseridemi olguları bildirilmeye başlamış ve kapesitabin müstahzarının prospektüsünde 'nadiren görülen' (%0.1-1.0) yan etkiler arasında gösterilmiştir⁶¹⁻⁶⁵. Fakat ilgili literatürlerde, kapesitabine bağlı hipertrigliseridemi olgularının sayısına bakıldığında ve lipid parametrelerine rutinde bakılmamış olması nedeniyle bu ilaca bağlı lipid profil bozukluğunun gerçek sıklığını söylemek mümkün değildir⁵⁶⁻⁶⁷. Bar-Sela'nın yaptığı çalışmada 102 hastanın, 4'ü ciddi ve 15'i daha hafif olmak üzere 19 hastada kapesitabine bağlı hipertrigliseridemi ve bazılarında da eşlik eden hiperkolesterolemi görülmüş ve söz konusu yan etkinin görülme sıklığı %4 olarak hesaplanmıştır⁵⁶. Michie ve arkadaşlarının 304 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada ise hipertrigliseridemi görülme sıklığının %3,7 olduğu görülmüştür ki bu 2 seride benzer sonuçlar olması kapesitabin ilişkili hipertrigliserideminin %4 civarında olduğunu telkin etmektedir⁶¹.

Kapesitabinin, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemiye sebep olan mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürlerde bununla ilgili 3 mekanizma üzerinde durulmuştur⁵⁶⁻⁶⁷.

Bunlardan ilki timidin fosforilaza bağlı mekanizmadır. Timidin fosforilaz, **kapesitabin** ve kendi gibi ön ilaç olan **tegafurun** oral yoldan alındıktan sonra vücutta etkili metaboliti olan 5-FU'e dönüştüren enzimdir. 5-FU'in, yapılan hayvan ve insan deneylerinde hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi yaptığına rastlanılmamıştır. Kapesitabin ve tegafurun ise hipertrigliseridemi yaptığı, literatürlerde yer almaktadır. Buradan yola çıkarak, kapesitabine bağlı hipertrigliseridemiye, timidin fosforilazın sebep olabileceği düşünülmektedir^{56-60,66}.

LPL defektine bağlı olarak gelişen lipid profil bozukluğu da üzerinde düşünülen mekanizmalardan biridir. Buna göre LPL enziminin var olan genetik bozukluğu, LPL inhibitörü apolipoprotein CIII'ün artması veya LPL aktivatörü apolipoprotein CII'nin azalması sonucu LPL aktivasyonun bozulmasıyla, LPL tarafından parçalanan şilomikron ve VLDL birikimi olur. Trigliseridlerin bu lipoproteinlerle taşınması zarar görür ve serum seviyesi yükselir^{56,59,60,61,63,64,66}. Tamoksifene bağlı hipertrigliserideminin mekanizması bu şekilde açıklanmıştır⁶³.

Pankreasın inflamasyonu da bu konuda ileri sürülen düşüncelerdendir. Buna göre; kapesitabin pankreatik inflamasyona neden olmakta, bu inflamasyon da hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açmaktadır^{58-60,64}. Duman ve arkadaşlarının iki olguyu içeren çalışmasında, hastalardan birinin kapesitabin tedavisine bağlı olarak trigliserid seviyesi 270mg/dl'den 9063mg/dl'ye, glukoz seviyesi ise 90mg/dl'den 350mg/dl'ye yükselmiştir⁵⁸. Han ve Huang'ın iki olguyu içeren çalışmasında da, hastaların birinde kapesitabin kullanımına bağlı trigliserid (0.34-1.7 mmol/L) ve glukoz (3.89-5.9 mmol/L) değerleri normal sınırlar içinde iken, ikinci kür sonunda trigliserid değerinin 2.47mmol/L'ye, glukoz seviyesinin ise 10.58-11.9mmol/L'ye yükseldiği ve idrarda glukoz çıkışı gözlemlenmiştir⁵⁹.

Bütün bu mekanizmaların altında yatan ortak sebep olarak, var olan genetik bozuklukların ve/veya ilaç-enzim etkileşmesinin olduğu

düşünülmektedir^{58,60,65}. Bu çalışmada ise bahsi geçen mekanizmaların yanı sıra trigliserid ve kolesterol seviyesi artışlarının, karaciğer enzimleriyle ilişkisini değerlendirmek için hastaların kapesitabin tedavisi öncesi ve sonrası ALT, AST ve ALP seviyeleri değerlendirilmiş ve istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İlgili literatürlerde de kapesitabin ile ilişkili ALT, AST ve ALP düzeylerinde bir değişime rastlanmamıştır⁵⁶⁻⁶⁷.

Çalışmada lipid parametrelerine ilaveten hastaların MCV, Hb, serum B12 ve folat seviyeleri de incelenmiştir. Hastaların MCV seviyelerindeki artış, kapesitabin tedavisi sonrası 4. kontrole kadar istatiksel olarak anlamlı bir yükseliş göstermiştir. Aynı periodda Hb seviyesinde istatiksel olarak anlamlı bir değişme görülmemiştir. MCV'nin artışı ve HB seviyesinde de anlamlı bir değişme görülmemesi kapesitabin kullanımının makrositoza yol açtığı şeklinde yorumlanabilir. Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 89 hastanın kapesitabin tedavisinden önce hesaplanan ortalama MCV değeri 87,5 olup, tedavi sonrasında ortalama 11,3 fL artış göstermiş ve 44 hastada ise makrositik anemi gelişmiştir⁶⁸.

Serimizde B12 ve folat seviyelerinde kapesitabin tedavisi öncesi ve sonrasında istatiksel olarak anlamlı bir değişme görülmemiştir. Yani serimizde makrositoz saptanmış ise de Hb, serum B12 ve folat düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Wenzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kapesitabin ile ilişkili Hb, B12 ve folat düzeylerinde anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir⁶⁹.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kapesitabin çoğunlukla kolon ve meme kanserlerinde tek başına veya diğer antineoplastik ilaçlar ile kombine olarak kullanılan bir ön-ilaçtır. Diğer antineoplastik ilaçlarda da olduğu üzere yan etki profili geniştir. Çalışmamızda kapesitabinin, son yıllarda geri bildirimleri ile fark edilen yan etkisi 'hipertrigliseridemi'yi' araştırmak üzere lipid profili üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda kapesitabin tedavisinin, kanda trigliserid ve kolesterol düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Kapesitabine bağlı olarak trigliserid seviyesinde kolesterole göre daha anlamlı bir artış görülmüştür ve ilgili literatürlerle de desteklenmiştir. Ayrıca dislipidemisi olan hastalarda, olmayanlara göre kapesitabine bağlı trigliserid seviyesi artışlarının görece daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Kapesitabin müstahzarının prospektüsünde, nadir görülen yan etkiler arasında yer almasına rağmen, çalışmamızda tespit edilen artışlar ve ilgili literatürlerdeki olgu sayıları 'hipertrigliseridemi' görülme sıklığının nadiren olmadığı düşüncesini güçlendirmektedir. Görülme sıklığı nadir dahi olsa, ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabileceğinden hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi takip edilmesi gereken yan etkilerdir.

Trigliserid ve kolesterole ilave olarak hastaların HDL ve LDL düzeyleri de incelenmiş fakat kapesitabine bağlı anlamlı bir değişim tespit edilememiştir.

Kapesitabinin hipertrigliseridemiye yol açan, literatürlerde yer alan mekanizmaların dışında bir ilişkiyi değerlendirmek maksadıyla trigliserid ve kolesterol değişimlerine paralel olarak, ALT, AST ve ALP karaciğer enzimleri de incelenmiştir. Fakat karaciğer enzimleri ile trigliserid ve kolesterol seviyeleri artışları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Bu parametrelere paralel olarak hastaların kapesitabin kullanımına bağlı MCV, Hb, serum B12 ve folat değerleri de incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede kapesitabin kullanımına bağlı olarak hastaların MCV seviyesinin arttığı ve makrositoz geliştiği tespit edilmiştir. Hb, B12 ve folat seviyelerinde ise anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Sonuç olarak; onkoloji pratiğinde sık kullanılan kemoterapötik ajanlardan biri olan kapesitabin nadir olmayarak lipid profilinde bozulmaya yol açmaktadır. Özellikle altta yatan dislipidemisi olan ve/veya dislipidemiye yol açabilen DM gibi bir ko-morbid durum varlığında olasılık daha fazladır ve bu hastalar kapesitabin tedavisi sırasında lipid profili için daha yakından monitorize edilmelidir. Kapesitabin tedavisi sırasında tespit edilen MCV artışları da ilginç olup, özellikle farklı nedenlerle anemiye eğilimi olan kanserli olgularda, MCV artışlarının daha detaylı serum profilleri ile prospektif olarak değerlendirilmesi patogeneze ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Kayaalp OS.** *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 13. Baskı, Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti., **2012**
2. **Dökmeci i.** *Farmakoloji Temel Kavramlar.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2000**
3. **Katzung BG, Masters BS ve Trevor AJ.** *Temel ve Klinik Farmakoloji.* 12. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2014**
4. **Walko CM and Lindley C.** Capecitabine: A Review. *Clinical Therapeutics*, **2005**; 27: 23-44.
5. **Reigner B, Blesch K and Weidekamm.** Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine. *Clin Pharmacokinet*, **2001**; 40(2): 85-104.
6. **Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E ve Aydoğdu İ.** Kanser Kemoterapisi ve Böbrek. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2009**; 16(1): 63-68.
7. **Rappeneau S, Squiban AB, Jeulin C, and Marano F.** Protection from Cytotoxic Effects Induced by the Nitrogen Mustard Mechlorethamine on Human Bronchial Epithelial Cells in Vitro. *Toxicological Sciences*, **2000**; 54: 212–221.
8. **Herold M et al.** Long-term follow-up of rituximab plus first-line mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone and interferon-alpha as maintenance therapy in follicular lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, March 2015. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25804839>
9. **Bogomilova A et al.** A polyphosphoester conjugate of melphalan as antitumoral agent. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2013**; 50: 410–419.
10. **Séjourné A et al.** Two Cases of Fatal Encephalopathy Related to Ifosfamide: An Adverse Role of Aprepitant? *Case Rep Oncol*. **2014**; 7: 669–672.
11. **Ramesh S et al.** Overexpression of Nrf2 attenuates Carmustine- induced cytotoxicity in U87MG human glioma cells. *BMC Cancer*, **2015**; 15(118) Erişim: <http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>
12. **Jaffray M et al.** Salvage therapy with gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin for relapsed or refractory pediatric Hodgkin lymphoma. Results of a retrospective series of four children. *Ann Hematol*, **April 2015**. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862234>
13. **Song B et al.** Ulinastatin Reduces the Resistance of Liver Cancer Cells to Epirubicin by Inhibiting Autophagy. *PLOS ONE*, **2015**; 10(3): 1-15. Erişim: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120694>
14. **Vennepureddy A, Siddique MN, Odaimi M and Terjanian T.** Bleomycin-induced flagellate erythema in a patient with Hodgkin's lymphoma – A case report and review of literature. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **2015**; 0(0): 1–5.
15. **Guerriero E et al.** Vitamin C Effect on Mitoxantrone-Induced Cytotoxicity in Human Breast Cancer Cell Lines. *PLOS ONE*, **2014**; 9(12): 1-11. Erişim: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115287>
16. http://www.ufrgs.br/immunovet/molecular_immunology/anticancer.html

17. **Blesch KS et al.** Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic modeling in new drug development: the capecitabine experience. *Investigational New Drugs*, **2003**; 21: 195-223.
18. **Yasuno H et al.** Predictive markers of capecitabine sensitivity identified from the expression profile of pyrimidine nucleoside-metabolizing enzymes. *Oncology Reports*, **2012**; 29(2): 451-458.
19. **Twelves C, Glynn-Jones R and Cassidy J.** Effect of Hepatic Dysfunction due to Liver Metastases on the Pharmacokinetics of Capecitabine and Its Metabolites. *Clinical Cancer Research*, **1999**; 5: 1696–1702.
20. **Chung Y. et al.** Noninvasive Measurements of Capecitabine Metabolism in Bladder Tumors Overexpressing Thymidine Phosphorylase by Fluorine-19 Magnetic Resonance Spectroscopy. *Clinical Cancer Research*, **2004**;10: 3863-3870.
21. **Hirsch BR and Zafar SY.** Capecitabine in the management of colorectal cancer. *Cancer Management and Research*, **2011**; 3: 79-89.
22. **Oevermann K et al.** Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, **2000**; 83: 583-587.
23. **Palaniappan M, Srinivasamurthy S, Dubashi B and Chandrasekaran A.** Anticancer Drug Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2014**; 8(10): 1-3.
24. **Adema A et al.** Overexpression of MRP4 (ABCC4) AND MRP5 (ABCC5) confer resistance to the nucleoside analogs cytarabine and troxacitabine, but not gemcitabine. *SpringerPlus*, **2014**; 3: 732.
25. **Ghanem H et al.** Outcomes of patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia post clofarabine failure. *Therapeutic Advances in Hematology*, **2014**;5(2): 29 –34.
26. **Saiura A et al.** A combination of oral uracil-tegafur plus leucovorin (UFT + LV) is a safe regimen for adjuvant chemotherapy after hepatectomy in patients with colorectal cancer: Safety report of the UFT/LV study. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **2014**; 8(1):48-56.
27. **Tutar N, Buyukoglan H, Gülmez İ, Oymak FS ve Demir R.** Gemcitabine Induced Pulmonary Toxicity with Late Onset. *Eur J Gen Med*, **2012**;9: 208-210.
28. **Sears J and Bager D.** Total Synthesis of Vinblastine, Related Natural Products, and Key Analogues and Development of Inspired Methodology Suitable for the Systematic Study of Their Structure–Function Properties. *Accounts of Chemical Research*, **2015**;48: 653–662.
29. **Kang K et al.** A novel topoisomerase inhibitor, daurinol, suppresses growth of HCT116 cells with low hematological toxicity compared to etoposide. *Neoplasia*, **2011**; 13: 1043-1057.
30. **Xu Y, Wang C and Li Z.** A new strategy of promoting cisplatin chemotherapeutic efficiency by targeting endoplasmic reticulum stress (Review). *Molecular And Clinical Oncology*, **2014**; 2: 3-7.
31. **Lerouge D et al.** A phase II study of cisplatin with intravenous and oral vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy with oral vinorelbine and cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, **2014**;14: 1-9.
Erişim: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/231>

32. **Potolidis E and Mandros C.** Carboplatin-Induced Hypersensitivity Reaction. *Case Rep Oncol*, **2012**;5:141–142.
33. **Bleiberg H et al.** Oxaliplatin (L.OHP): a new reality in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, **1998**; 77: 1-3.
34. **Wildner D et al.** Granulomatous Lung Disease Requiring Mechanical Ventilation Induced by a Single Application of Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Reports in Oncological Medicine*, **2013**; 1-5. Erişim: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/683948>
35. **Mosallaei N et al.** Docetaxel-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Preparation, Characterization, In Vitro and In Vivo Evaluations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2013**;102:1994-2004.
36. **Lichter T et al.** Advantages of a unique DNA-based vaccine in comparison to paclitaxel in treatment of an established intracerebral breast cancer in mice. *Cancer Ther*, **2006**;4A:163–170.
37. **Vrignaud P et al.** Preclinical profile of cabazitaxel. *Drug Design, Development and Therapy*, **2014**; 8: 1851–1867.
38. **Mukdopadhyay A et al.** Imatinib Mesylate Therapy in Patients of Chronic Myeloid Leukemia with Philadelphia Chromosome Positive: An Experience from Eastern India. *Indian J Hematol Blood Transfus*, **2012**; 28: 82–88.
39. **Lai SW.** Dasatinib as the salvage therapy for chronic myeloid leukemia with blast crisis and central nervous system involvement: A case report. *Oncology Letters*, **2015**; 9: 1957-1961.
40. **Bowen JM.** Development of the Rat Model of Lapatinib-Induced Diarrhoea. *Scientifica*, **2014**; 1-6 Erişim: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/194185>
41. **Serve H.** Sorafenib in Combination With Intensive Chemotherapy in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **2013**; 31: 3110-3119.
42. **Nagata M.** Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Analysis of Sunitinib-Induced Thrombocytopenia in Japanese Patients with Renal Cell Carcinoma. *Biol. Pharm. Bull*, **2015**; 38: 402–410.
43. **Shimoyama S.** Pharmacogenetics of irinotecan: An ethnicity-based prediction of irinotecan adverse events. *World J Gastrointest Surg*, **2010**; 2: 14-21.
44. **Olsen IH et al.** Topotecan Monotherapy in Heavily Pretreated Patients with Progressive Advanced Stage Neuroendocrine Carcinomas. *Journal of Cancer*, **2014**; 5: 628-632.
45. **Fang P et al.** Efficacy and Safety of Bevacizumab for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Phase II Trials. *Plos One*, **2012**; 7: 1-7.
46. **Castello MP et al.** An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival from a phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *Targ Oncol*, **2013**; 8: 127–136.
47. **Zhao Z, Liao G, Li Y, Zhou S and Zou H.** The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis. *Scientific Reports*, **2015**; 5: 1-8.
48. **Magdeldin T et al.** The efficacy of cetuximab in a tissueengineered three-dimensional in vitro model of colorectal cancer. *Journal of Tissue Engineering*, **2014**; 5: 1-9.

49. **Sueta A et al.** An Integrative Analysis of PIK3CA Mutation, PTEN, and INPP4B Expression in Terms of Trastuzumab Efficacy in HER2Positive Breast Cancer. *Plos One*, **2014** Erişim: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0116054>
50. **Sarlo C et al.** Phase II Study of Bortezomib as a Single Agent in Patients with Previously Untreated or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Therapy. *Leukemia Research and Treatment*, **2013** Erişim: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/705714>
51. **Mateos MV et al.** Bortezomibe cumulative dose, efficacy and tolerability with tree different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica*, **2014**; 99: 1114-1122.
52. **Song P et al.** Asparaginase induces apoptosis and cytoprotective autophagy in chronic myeloid leukemia cells. *Oncotarget*, **2015**; 6: 3861-3973.
53. **Onat T, Emerk K ve Sözmen EY.** *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayınları Ltd. Şti., **2002**
54. **Kılıçarslan A ve Öz ŞG.** Hiperlipidemiye Güncel Bakış. *İç Hastalıkları Dergisi*, **2012**; 19: 1-8. Erişim: http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2012-01/images/2012-19-1-001-008-Tablo4.jpg
55. **Harvey RA.** *Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology*. 5th.Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, **2012**
56. **Bar-Sela G, Cohensiuis-Kent D, Kornikova O and Haim N.** Increase in triglyseride bllood level in patients treated with capecitabine: a retrospective survey. *Anti-Cancer Drugs*, **2014**; 25(6): 729-734.
57. **Kurt M, Babaoğlu MO, Yasar U, Shorbagi A ve Guler N.** Capecitabine induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother*, **2006**; 40: 328-331
58. **Duman BB et al.** Capecitabine-Induced Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia: Two Cases. *Pharmacology*, **2012**; 90: 212-215.
59. **Han G and Huang JX.** Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: A report of two cases and review of the literature. *J Oncol Pharm Practice*, **2014**; 0(0): 1-4.
60. **Koutras AK et al.** Capecitabine-induced Hypertriglyceridemia: A Report of Two Cases. *Anticancer Research*, **2006**; 26: 2249-2252.
61. **Michie CO et al.** The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study. *British Journal of Cancer*, **2010**;103: 617-621.
62. **Seminara P, Losanno T, Emiliani A and Manna G.** Cancer Chemotherapy and Cardiovascular Risks: Is Capecitabine-Induced Hypertriglyceridemia a Rare Adverse Effect? *Cardiology*, **2010**;116: 42-44.
63. **Bar-Sela G and Haim N.** Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol*, **2009**; 63: 779-782.
64. **Garg R, Angus E and Fincher S.** Capecitabine-induced severe hypertriglyceridaemia and diabetes: a case report and review of the literature. *Diabetic Medicine*, **2009**; 26: 1306-131.
65. **Orphanos GS, Stavrou NG and Picolos MK.** Hypertriglyceridemia: An underdiagnosed side effect of Capecitabine chemotherapy. *Acta Oncologica*, **2010**;49: 262-263.

66. **Javot L et al.** Severe hypertriglyceridaemia during treatment with capecitabine. *British Journal of Cancer*, **2011**;104: 1238–1239.
67. **Polinder-Bos HA et al.** Severe hypertriglyceridaemia associated with the use of capecitabine. *Netherland Journal of Medicine*, **2012** ;70(2): 104.
68. **Jung HA et al.** Changes in the Mean Corpuscular Volume after Capecitabine Treatment are Associated with Clinical Response and Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Cancer Res Treat.* **2015**;47(1):72-77.
69. **Wenzel C et al.** Capecitabine treatment results in increased mean corpuscular volume of red blood cells in patients with advanced solid malignancies. *Anticancer Drugs*, **2003**;14(2):119-123.

ÖZGEÇMİŞ

Nursel SÜRMELİOĞLU 28.06.1988 tarihinde Adana'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Adana'da, lise öğreniminin ilk 3 yılını Osmaniye Fen Lisesi'nde, son yılını Bilimkent Fen Lisesi'nde tamamladı. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 'Yüksek Lisans'eğitime başladı. 2015 yılı Şubat ayından bu yana Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olup, evli ve bir çocuk annesidir.