

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİHİDROPİRİMİDİN DEHİDROGENAZ GEN  
POLİMORFİZMİNİN 5-FLUOROURASİL KEMOTERAPİ AJANI  
ALAN KANSER TANILI HASTALARDA GELİŞEBİLECEK  
TOKSİSİTELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Tahsim YÜKSEL

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU

ŞANLIURFA  
2019

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİHİDROPİRİMİDİN DEHİDROGENAZ GEN  
POLİMORFİZMİNİN 5-FLUOROURASİL KEMOTERAPİ  
AJANI ALAN KANSER TANILI HASTALARDA  
GELİŞEBİLECEK TOKSİSİTELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Tahsim YÜKSEL

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Çiğdem CİNDÖĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 25.03.2019 tarih ve E13607 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Tahsim YÜKSEL'in hazırladığı "Dihidropirimidin Dehidrogenaz Gen Polimorfizminin 5-Fluorourasil Kemoterapi Ajanı Alan Kanser Tanılı Hastalarda Gelişebilecek Toksisiteler ile İlişkisi" başlıklı tezi 26/07/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

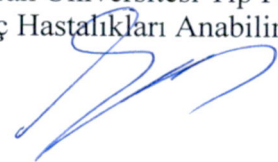


**BAŞKAN**  
**Prof. Dr. Mehmet Ali EREN**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÜYE**  
**Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI**  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı



**ÜYE**  
**Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 09/08/2019 tarih ve 2019/34.01 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



**DEKAN**  
**Prof. Dr. Mustafa DENİZ**  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yazımı aŐamasında desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygı değer hocam Dr. Öğr. Üyesi ÇİĞDEM CİĞDOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. Savaş Cumali EFE, Doç.Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU'na, Endokrinoloji Uzmanı Dr. Hüseyin KARAASLAN ve Endokrinoloji Yan Dal Asistanı Dr. Hatice İNCEBIYIK'a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli asistan doktor arkadaşlarıma, hemŐire ve diğer yardımcı sağlık personelimize, servisimizin diğer personellerine

Eğitim-Öğretim hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Tahsim YÜKSEL**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karsinogenezis	4
2.1.1. Protoonkogenler	5
2.1.1.1. Mutasyonlar	6
2.1.1.2. Kromozomal Değişimler	6
2.1.1.3. Gen Amplifikasyonları	6
2.1.2. Tümör Baskılayıcı Genler	6
2.1.3. DNA Onarım Genleri	7
2.1.4. Apoptozisi Düzenleyen Genler	7
2.2. Hücre Döngüsü ve Kontrolü	7
2.3. Kanser Epidemiyolojisi Ve Tedavi Seçenekleri	9
2.3.1. Kanser Epidemiyolojisi	9
2.3.2. Kanserde Tedavi Seçenekleri	13
2.3.2.1. Kemoterapi Tedavisi	13
2.3.2.2. Radyoterapi Tedavisi	14
2.3.2.3. Cerrahi Tedavi	14
2.3.2.4. Hormonoterapi Tedavisi	14
2.3.2.5. Hedefe Yönelik Tedaviler	14
2.3.2.6. İmmünoterapi Tedavisi	15
2.4. Antineoplastik Ajanlar	15
2.4.1. Mitoz inhibitörleri	15

2.4.2 Alkilleyici Ajanlar	15
2.4.3 Antimetabolitler	15
2.4.3.1. Antifolatlar	16
2.4.3.2. Anripürinler	17
2.4.3.3. Antipirimidinler	17
2.4.4. Sitostatik Antibiyotikler	17
2.4.5. Hormon ve Hormone Antagonistleri	17
2.4.6 Diğer Sitostatikler	17
2.4.7. Radyoaktif İzotipler	18
2.4.8. İnterferon	18
2.4.9. Tirozin Kinaz İnhibitörleri	18
2.5 Kemoterapötik ilaçların yan etkileri	18
2.6. 5-fluoropirimidinler	20
2.6.1. 5 Fluorourasilin Etki Mekanizması	20
2.6.2. 5-Fluoropirimidin Klinik Farmakoloji	22
2.6.3. 5 Fluorourasilin Toksisitesi	23
2.7. Genetik polimorfizm	24
2.7.1. Tek nükleotid polimorfizmleridir. SNP(Single Nükleotide Polymorphism)	25
2.7.1.1. İlaç Metabolizma Hızının Genetik Polimorfizm Sonucu Değişmesi	25
2.7.1.2.İlacın Etki Şeklinin Değişmesine Neden Olan Genetik Polimorfizm	25
2.7.1.3. Enzimlerin İndüklenme ve İnhibisyon Eğilimlerinin Genetic Farklılığına Bağlı Durumlar	25
2.7.2. Dihidropirimidin Dehidrogenaz Enzimi ve Gen Polimorfizmi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Protokolü	28
3.2. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	46
<b>Ek-1:</b> Etik Kurul Kararı	46
<b>Ek-2:</b> Turnittin Raporu	47

<b>Şekil-1:</b> DNA hasarlı hücrenin yolculuğu	4
<b>Şekil-2:</b> Karsinogenezis etyolojisi ve progresyonu	5
<b>Şekil-3:</b> Hücre Döngüsü	9
<b>Şekil-4:</b> Antimetabolit Kemoterapötiklerin Etki Mekanizması	16
<b>Şekil-5:</b> Kemoterapötiklerin Başlıca Yan Etkileri	19
<b>Şekil-6:</b> 5-FU Metabolizması Ve Katabolizması	22
<b>Şekil-7:</b> Tek Gen Mutasyonu	25
<b>Şekil-8:</b> 5-FU'in vücuttaki yolculuğu Andrea Botticelli, et al. PLoS One	27



**Tablo-1:** 2018 dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyada görülen kanser vakaları

Sayısı 11

**Tablo-2:** Kemoterapötiklerin Yan Etkileri 19

**Tablo-3:** Olguların Demografik Verileri 30

**Tablo-4:** Toksisite Derecelendirmesi 30





**Grafik-1:** 2018 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada görülen kanser vakaları 10

**Grafik-2:** Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları  
(2015 yılı verileri) 12

**Grafik-3:** Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları  
(2015 yılı verileri) 12



## KISALTMALAR ve SİMGELER

<b>A</b>	: Adenin
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>C</b>	: Sitozin
<b>Ca</b>	: Karsinom
<b>CDK</b>	: siklin bağımlı kinaz
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DPD /DPYD</b>	: Dihidropirimidin Dehidrogenaz
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>FU-MP</b>	: Fluorourasil mono fosfat
<b>FUTP</b>	: Fluorouridin trifosfata
<b>G</b>	: Guanin
<b>GİS</b>	:Gastrointestinal sistem
<b>HCC</b>	: Hepatoselüler Kanser
<b>iV</b>	: intravenöz
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>MTX</b>	: Metotrexat
<b>MTHFR</b>	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
<b>Rb</b>	: Retinoblastoma
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SNP</b>	: Single Nükleotide Polymorphism
<b>T</b>	: Timin
<b>TS</b>	: Timidilat sentetaz
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>5-fdUMP</b>	: Fluordeoksiüridin 5' monofosfata

## ÖZET

### **Dihidropirimidin Dehidrogenaz Gen Polimorfizminin 5-fluorourasil Kemoterapi Ajani Alan Kanser Tanili Hastalarda Gelişebilecek Toksisiteler İle İlişkisi**

**Dr. Tahsim YÜKSEL**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Giriş;** Kanser, kontrolsüz ve sınırsız büyüme potansiyeli kazanmış hücrelerin çoğalarak meydana getirdiği bir hastalıktır. Kanser türlerinden biri olan Gastrointestinal sistem kanserleri görülme sıklığı açısından bugün dünya sağlık örgütü verilerine göre 3. Sırada yer almaktadır. Kanser tedavislerinde kemoterapi önemli bir yer almaktadır. 5-Fluorourasil başta gastrointestinal sistem malignitelerinde olmak üzere, meme, pankreas, primeri bilinmeyen kanser türlerinde kullanılmaktadır.

Tedavi amacı ile verilen 5-FU'in karaciğerdeki eliminasyonunda dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi görev alır. DPYD 5-FU katabolizmasının %80-85'inden sorumlu olan hız sınırlayıcı enzimdir. 5-FU'in yaklaşık %1-3ü de DNA ve RNA'nın anabolik yolarına girer ve bu oran antitümör ve toksik etkilerden sorumludur. Bu nedenle bu %1-3lük orandaki artmaya neden olabilecek herhangi bir etki aynı zamanda 5-FU'in vücuttaki yan etkilerinin artırarak ölümcül sonuçlara neden olabilir.

**Amaç;** Çalışmaya alınan 50 hastada dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmini araştırmak ardından hastaları 5-FU kemoterapi tedavisi ve sonrası toksisite açısından değerlendirmesi amaçlandı. Hastalarda tespit edilen DPYD gen polimorfizmleri ve tedavi nedeniyle gelişen toksisiteler ile ilişkisi değerlendirildi. Bu çalışmada 5-FU'in ölümcül olabilecek yan etkilerini en aza indirmek için verilecek dozun ayarlanması veya varsa alternatif tedavilerin uygulanması seçenekleri açısından katkı sunmak amaçlandı.

**Yöntem;** Çalışmaya gastrointestinal kanser tanılı 50 hasta dahil edildi. Hastalardan gen polimorfizmini araştırmak için 1 hemogram tüpü kan alındı ve -80 derecede muhafaza edildi. Hastalardan kemoterapi tedavisinden önce kemoterapi tedavisinden 10 gün sonra nötropeni, anemi, trombositopeni açısından değerlendirilmek üzere 1 hemogram kan alındı ve bunlar kemoterapi

öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı. Hastalar kemoterapi tedavisinden önce ve 10 gün sonra diyare, bulantı, kusma gibi klinik yan etkileri açısından sorgulandı ve karşılaştırıldı. Hastalarımızın hiç birinde mukozit, kardiyotoksisite, el-ayak sendromu gibi bilinen yan etkiler görülmediğinden değerlendirilmeye alınmadı. Gen polimorfizm sonuçları belirlendikten sonra gelişen yan etkiler ile karşılaştırılıp ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular;** Çalışmaya 23'ü kadın, 27'si erkek olmak üzere toplam 50 olgu dahil edildi. Gen analizleri 4 ayrı bölgeden yapıldı. Hastalar bu 4 bölgede de gelişen homozigot mutasyon gelişenler, heterozigot mutasyonlar gelişenler ve mutasyon gelişmeyenler olarak 3 gruba ayrıldı.

Her bölgede homozigot, heterozigot mutasyon gelişen ve hiç mutasyon gelişmeyen hastalarda anemi, nötropeni, trombositopeni, bulantı ve diyare yan etkiler araştırılıp karşılaştırıldı. Her 4 bölgede de gelişen grade 2, 3, 4 yan etkiler homozigot ve heterozigot mutasyona bağlı oluşan DPYD gen polimorfizmi ile anlamlı ilişkili bulundu.

**Sonuç;** 50 hastada yapılan çalışmada gastrointestinal kanser tanısı nedeni ile 5-FU tedavi protokolü uygulanan hastalarda gelişen uzamış toksisitelerin hastalardaki Dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edildi. Literatüre bakıldığında genellikle benzer sonuçların elde edildi. Çalışmamızda anemi, trombositopeni, nötropeni, bulantı, diyare yan etkiler araştırıldı. Başka çalışmalarda mukozit, kardiyotoksisite, el-ayak sendromu, alopesi vs. gibi olası yan etkiler hastalarımızda görülmediği için ilişkisi araştırılmadı. Yapılması planlanan çalışmalara bu yan etkilerin de dahil edilmesi ayrıca çok merkezli, uzun süreli, daha çok hasta ile yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler;** dihidropirimidin dehidrogenaz, 5-Fluorourasil, gen polimorfizmi

## ABSTRACT

The relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism and toxicities in cancer patients receiving 5-fluorouracil

**Dr. Tahsim YÜKSEL**

**Specialty Thesis, Department Internal Medicine**

**Background;** Cancer is a disease caused by proliferation of cells that have gained uncontrolled and unlimited growth potential. Gastrointestinal system cancer, which is one of the cancer types, is in the 3rd place according to the data of World Health Organization in terms of its incidence. Chemotherapy plays an important role in cancer treatment. 5-Fluorouracil is used primarily in gastrointestinal system malignancies, breast, pancreas and cancer of unknown origin.

Dihydropyrimidine dehydrogenase is involved in the elimination of 5-FU in the liver. DPYD is a rate-limiting enzyme responsible for 80-85% of 5-FU catabolism. Approximately 1-3% of 5-FU also enters the anabolic pathways of DNA and RNA and this ratio is responsible for antitumor and toxic effects. Therefore, any effect that may cause an increase of 1-3% can also increase the side effects of 5-FU in the body and cause fatal consequences.

**Aim;** The aim of this study was to investigate the dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism in 50 patients and to evaluate the toxicity before and after 5-FU chemotherapy. DPYD gene polymorphisms and their relationship with treatment-induced toxicities were evaluated. In this study, it was aimed to contribute to the options of adjusting the dose to be given to minimize the fatal side effects of 5-FU or alternating therapies.

**Method;** Fifty patients with gastrointestinal cancer were included in the study. In order to investigate gene polymorphism, 1 hemogram tube of blood was collected and kept at -80 degrees. One hemogram of blood was taken 10 days after chemotherapy for neutropenia, anemia and trobocytopenia before and after chemotherapy. Patients were questioned and compared for clinical side effects such as diarrhea, nausea and vomiting before and 10 days after chemotherapy treatment. None of the patients had any known side effects such as mucositis, cardiotoxicity and hand-foot

syndrome. After determining the results of gene polymorphism, it was compared with the side effects.

**Results;** A total of 50 patients (23 females and 27 males) were included in the study. Gene analysis was performed from 4 different regions. Patients were divided into three groups as homozygous mutation, heterozygous mutation and non-mutation.

Side effects of anemia, neutropenia, thrombocytopenia, nausea and diarrhea were investigated and compared in patients with homozygous, heterozygous mutations and no mutations in each region. Grade 2, 3, 4 side effects in all 4 regions were found to be significantly related to the DPYD gene polymorphism due to homozygous and heterozygous mutation.

**Conclusion;** In the study performed in 50 patients, prolonged toxicities in patients undergoing 5-FU treatment protocol due to gastrointestinal cancer were found to be significantly associated with Dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism. Generally similar results were obtained in the literature. In our study, side effects of anemia, thrombocytopenia, neutropenia, nausea and diarrhea were investigated. In other studies, mucositis, cardiotoxicity, hand-foot syndrome, alopecia, etc. Since the possible side effects such as not seen in our patients were not investigated. The inclusion of these side effects in the studies that are planned to be done is also needed to be performed with more patients with multi-center, long-term.

**Keywords;** dihydropyrimidine dehydrogenase, 5-Fluorouracil, gene polymorphism

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vücudun temel yapıtaşı olan hücrelerin en önemli özelliği bölünüp çoğalabilmesidir. Bölünüp çoğalan hücreler dış veya iç sebepler nedeni ile değişime uğrayarak kontrolsüz bir şekilde büyüme ve yayılma gösterir. Bu durum kötü huylu tümör olarak karakterize edilen kanser oluşumu ile sonuçlanır (1).

Dünyada çağın hastalığı olan kanser türleri coğrafi değişkenliğe bağlı olarak Uluslararası Kanser Araştırma Ajansları tarafından 2018 yılında bir durum raporu halinde sunulmuştur. Bu rapora göre 18.1 milyon yeni kanser vakası ve 9.6 milyon kanser sebebiyle ölüm olacağını ileri sürmüşlerdir. Kanser oluşumu birçok neden bağlı olabilir. Bunlar; kalıtsal mutasyonlar, radyasyon, yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları, metabolizmadan kaynaklanan hormanlara bağlı olduğu bilinmektedir. Bu faktörler hızla değişkenlik göstermektedir (1-3).

Kanser tedavileri için bir çok seçenek mevcut. Bunlardan birisi de kemoterapi tedavisidir. Hemen hemen bütün kanser türlerinde kemoterapi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Kemoterapi başka tedaviler ile kombine de edilebilir, tek başına küratif olduğu alanlar da mevcuttur (4).

Gastrointestinal kanser türlerinde de kemoterapi bir tedavi seçeneğidir. Ve bu kemoterapötik ajanlardan birisi de 5-fluorourasil (5-FU)'dir. 5-FU kolon, meme, gastrik adenokarsinom, pankreatik adenokarsinom, özefagus kanseri gibi GİS (gastrointestinal sistem) kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (5).

Kanser hastalarına verilen kemoterapötik ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri, ilaç etkileşimleri birbirinden farklı olabilir. GİS kanserlerinde veya herhangi bir kanser tanılı hastaya tedavi amacı ile verilen 5-FU vücutta 2 şekilde etki yapar;

1) 5'monofosfata (FU-MP) dönüşüp Ribonükleik Asit sentezinde (RNA) urasil yerine geçer ve bu sentezi bloke eder (şekil 1) (6).

2) 5-fluordeoksiüridin 5'monofosfata (5-fdUMP) dönüşür ve gidip timidilat sentetaza bağlanır. Timidilat sentetaz (TS) timin sentezinde anahtar enzimdir. 5-fdUMP gidip bu enzime bağlanarak timin sentezini bozar ve Deoksirinonükleik Asit sentezinin (DNA) durdurur (şekil 1)

(6).

Kanser tedavisinde verilen kemoterapötik ajanların vücuttan uzaklaştırılması farklı şekillerde olabilir (karaciğer, böbrek...). Örneğin 5-FU'in %7-20'si böbrek yolu ile neredeyse değişmeden atılır. Karaciğerden yaklaşık %80'ni elemine edilir (7).

5-FU'in karaciğerdeki eliminasyonunda Dihidropirimidin Dehidrogenaz enzimi görev alır (8). DPYD (Dihidropirimidin Dehidrogenaz) 5-FU kazabolizmasının %80-85'inden sorumlu olan hız belirleyici enzimdir. 5-FU'in yaklaşık %1-3'ü de DNA ve RNA'nın anabolik yollarına girer ve bu oran toksik ve anti tümör etkilerden sorumludur. Bu yüzden bu %1-3'lük orandaki artışa neden olabilecek herhangi bir etki aynı zamanda 5-FU'in vücuttaki yan etkilerinin artırarak ölümcül sonuçlara neden olabilir (9).

DNA genlerden oluşur ve genler, genom içindeki küçük DNA bölümleridir ve protein kodlarlar. Hücrelerin bir çok yerinde bu proteinler senteze katılır. Enzimler de protein yapıdadır (10). Genler; adenin, guanin, timin, sitozin ve urasil denen nükleotidlerden oluşur (11). Bu nükleotidlerdeki herhangi bir nedene bağlı bir değişiklik olduğunda "gen polimorfizmleri" meydana gelir. Timidilat sentetaz (TS) ve Dihidropirimidin Dehidrogenaz (DPYD) enziminin yapısına katılan proteinlerdeki genlerde oluşabilecek herhangi bir gen polimorfizmi 5-FU'in vücuttaki metabolizmasına etki eder (12). Olası genetik polimorfizm nedeni 5-FU'in vücuttaki yan etkiye bağlı toksisitesinde artmaya neden olur. Bu toksisiteler mukozit, bulantı, diare, alopesi, nötropeni, anemi, trombositopeni, el-ayak sendromu vs. şeklinde görülür (13).

Birim zamanda verilen kemoterapi miktarı olarak tanımlanan doz yoğunluğu, teorik modellerde, in vitro ve klinik çalışmalarda sitotoksik kemoterapinin etkinliğinin önemli bir belirleyicisi olarak görülür (14,15).

Popülasyondaki ırkların genetik farklılıklara göre yapılan tıbbi sağaltım seçimi, ilaç yanıtlarındaki bu farklılığa çözüm bulamamıştır. Ancak çözüm bulma arayışları genetik, çevresel ve immün sistemin genetik varyasyon üzerindeki etkilerinin anlaşılmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu varyasyon üzerinde genetik faktörlerin %20-95 oranında etkili olduğu tespit edilmiştir. Hastanın ilaç kullanımını sonucunda verdiği yanıt birden fazla gen ve gen ürününün rol aldığı tespit sonrası gen düzeyindeki farklılıklar araştırılmaya başlanmış ve gen polimorfizminin yarattığı bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.



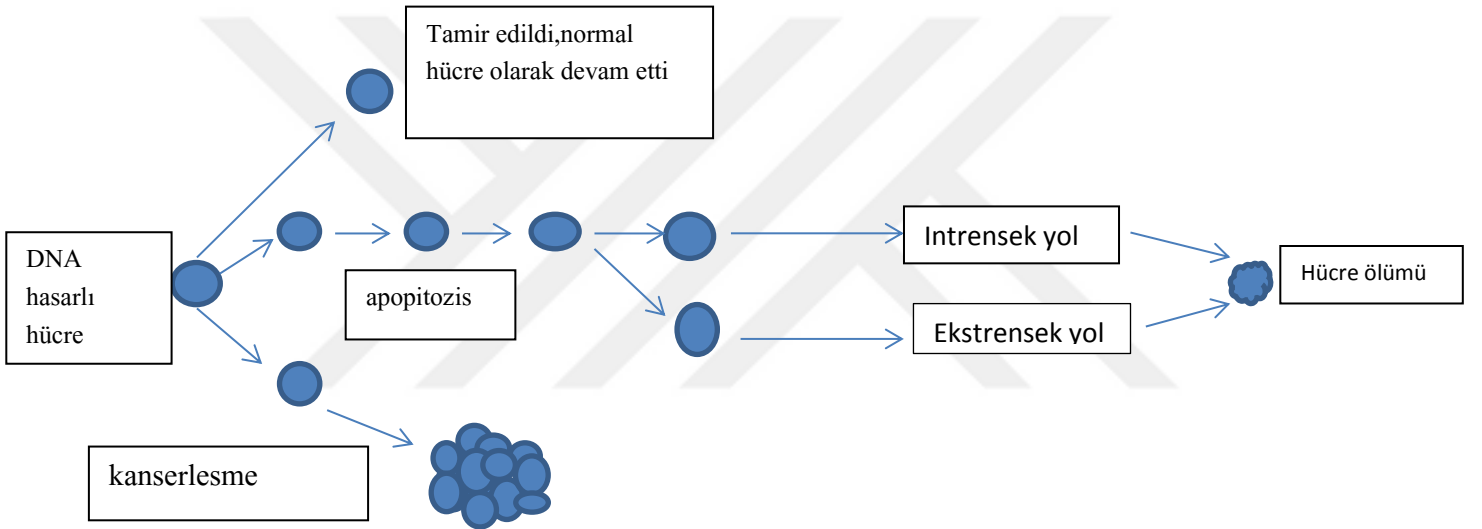
Yaptığımız çalışmada hastaların gen polimorfizmlerini tespit etmek amacı ile 1 tüp kan hemogram alınıp real time PCR yöntemi ile bakıldı. Ve hastanın klinik, biyokimyasal ve hemogram parametrelerine kemoterapi tedavisinden önce ve 10-14 gün sonra bakılıp karşılaştırıldı. Olası toksisite etkileri kayıt altına alındı. Bu sonuçlar gen polimorfizmleri sonuçları ile karşılaştırılıp bu gen polimorfizmlerinin uzamış toksisiteler ile olan olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Karsinogenezis

Sağlıklı bir hücre hangi bir nedenle hasara uğradığında apopitozis mekanizması ile ya yok edilir ya da tamir edilir. Apopitozis mekanizması intrensek ve ekstrensek yol olmak üzere iki şekilde gerçekleşir (Şekil-1). Ancak bazen hücre apopitozise gidemez ve malignite potansiyeline sahip bir hücreye dönüşür, bu olaya karsinogenezis denir (Şekil 2). Bu dönüşümde; hücrenin büyümesini, yaşamasını, hareket kabiliyetini, anjiogenezisini ve hücre döngüsünün kontrolünü düzenleyen moleküllerin salgılanmasının yanında bir dizi genetik ve epigenetik değişiklik rol oynar (16).

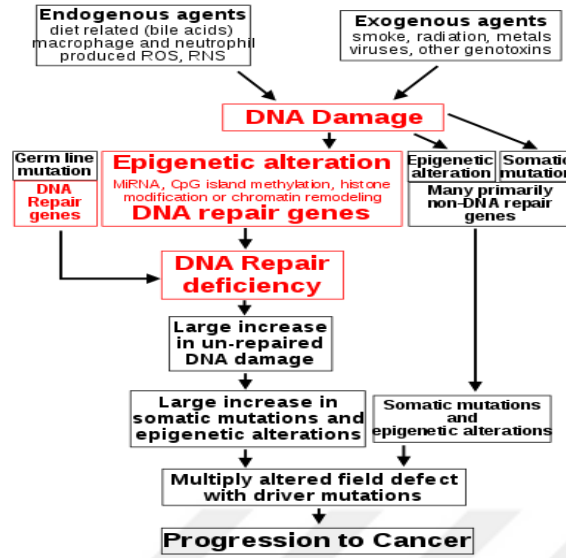


Şekil-1: DNA hasarlı hücrenin yolculuğu

Kanser çeşitli etkenlerle oluşan gen hasarı sonucu, normal büyüme ve farklılaşmada görev alan mekanizmaların üzerindeki kontrolün kaybolması nedeniyle değişime uğramış bir hücrenin kontrolsüz ve sınırsız çoğalması sonucu oluşan hastalıktır. Herhangi bir tümör oluşumu için genetik hasara maruz kalmış ve anormal çoğalmaya başlamış sadece *bir hücre* bile kanser oluşması için yeterlidir (17).

Kanser oluşumu için *tek bir genin* mutasyonu yeterli olmaz. Birçok kanser türü uzun yıllar boyunca biriken çok sayıda mutasyon sonucu gelişmektedir (18). Karsinogenezde ilk basamağı oluşturan genetik hasar kalıtsal olabileceği gibi, çevresel etkenler (kimyasal ajanlar,

iyonize radyasyon, ultraviyole, virüsler vb.) nedeniyle sonradan edinilmiş de olabilir (Şekil 2).



Şekil-2: Karsinogenezis etyolojisi ve progresyonu

Hücre döngüsü ve DNA hasarının onarımında görevli proteinleri kodlayan bazı kritik genlerdeki kalıtsal veya edinsel değişimler kansere neden olabilir. Bunlar dört başlıkta toplanabilir (19).

- A- Protoonkogenler
- B- Tümör baskılayıcı genler
- C- DNA onarım genleri
- D- Apoptozisi düzenleyen genler

### 2.1.1. Protoonkogenler

Protoonkogenler hücrelerin normal büyüme ve farklılaşmasında görev alan büyüme faktörleri ile bu büyüme faktörlerinin sinyal iletiminde yer alan proteinleri kodlayan genlerdir. Bu genler bazı mekanizmalar sonucunda (mutasyon, amplifikasyon, kromozomal translokasyon gibi) değişime uğrayarak karsinojenik bir form olan onkogenlere dönüşürler. Onkogenler hücrenin malign transformasyonuna yol açan proteinlerin sentezinden sorumlu genlerdir.

Protoonkogenlerin onkogenlere dönüşümü sonucunda büyüme faktörlerinin üretimi artar, ve hücre bölünmesi üzerindeki kontrol kaybolur. Daha sonra hücre membranında büyüme

faktörleri uyarısı ile başlayıp nükleusa ulaşan sinyal ileti sistemi kontrolsüz uyarılır, böylece nükleusta transkripsiyon faktörlerinin sentezi artar ve hücre kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam etmektedir (19).

Protoonkogenlerin iki allelinden tek birinde mutasyon olması bile karsinogenezin başlaması için yeterlidir (18). Protoonkogenler mutasyonlar, kromozomal değişimler ve gen amplifikasyonları gibi olaylar sonucu onkogenlere dönüşürler.

#### **2.1.1.1. Mutasyonlar**

DNA üzerindeki sadece bir bazın değişmesi, eksilmesi veya baz eklenmesi ile ortaya çıkan nokta mutasyonları en sık görülen değişim türüdür. En çok bilinen örneği RAS protoonkogeninin nokta mutasyon sonucu ras onkogenine dönüşmesidir (20).

#### **2.1.1.2. Kromozomal Değişimler**

Kromozomal translokasyonlar veya delesyonlar (kayıp, silinme) nedeni ile kromozom yapısının yeniden düzenlenmesiyle oluşur. Kronik Myeloid Lösemi'de Philadelphia kromozumunda 9. ve 22. kromozomların karşılıklı yer değiştirmesi örnek verilebilir (19).

#### **2.1.1.3. Gen Amplifikasyonları**

Bir genin çok sayıda kopyasının yapılması sonucu oluşur. Örnek; meme kanseri, mide kanseri ve mesane kanserlerinde erb-B2 geninin amplifiye olduğu saptanmıştır (21).

#### **2.1.2. Tümör Baskılayıcı Genler**

Büyüme faktörlerinin oluşturdukları sinyaller gibi, büyümeyi baskılayıcı sinyaller de hücre dışından kaynaklanırlar. Büyümeyi baskılayıcı sinyaller hücre yüzey reseptörleri tarafından alınır, oradan da sitoplazmik sinyal ileti proteinleri ile nükleusa iletilir ve nükleusta bulunan çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktiviteleri bu etkiyle düzenlenir. Tümör baskılayıcı genler normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümünü engelleyen genlerdir. Kanserde tümör baskılayıcı genler kaybedilmiş, susturulmuş veya inaktive edilmiş durumdadırlar (19).

Kanser türlerinin birçoğunun oluşumunda rolü olduğu bilinen p53, bu tümör baskılayıcı genlerden en fazla ön plana çıkan genidir ( 22).

İlk tanımlanan tümör baskılayıcı gen Retinoblastoma (Rb) genidir (23). Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde etkili başka bir tümör baskılayıcı gen p53 genidir. Bu gen inaktivasyonu sonucunda kanser oluşmaktadır. İnsan tümörlerinin yaklaşık yarısında mutasyona uğramış p53 geni bulunmaktadır. Tümör oluşumu için p53 geninin her iki allelinin de mutasyona maruz kalmış olması gerekmektedir. İnaktif p53 geni içeren hücrelerin proliferasyon potansiyeli sınırsız bir şekilde artmaktadır. p53 geninin inaktivasyonu birçok kanser türü ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (24).

Tümör süpresör genler ve protoonkogenler bir kaç koşulun birlikte ve paralel etkisiyle mutasyonlara maruz kalarak tümör oluşumuna neden olurlar. Bu nedenle de tümörlerin oluşumu uzun yıllar gerektiren bir süreç içerisinde gerçekleşir (25).

### **2.1.3. DNA Onarım Genleri**

DNA onarımından sorumlu genler, DNA hasarının onarımında ve genomik bütünlüğün sağlanmasında görev alır. DNA onarım genlerinin fonksiyonel kaybı protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere pek çok gende mutasyonların artmasına neden olmaktadır (19).

### **2.1.4. Apoptozisi Düzenleyen Genler**

Apoptozis fizyolojik bir mekanizmadır ve yaşamsal fonksiyonunu yitiren hücrelerin yok edilmesini sağlar. Apoptozis sürecinde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki defektler karsinogenezde kritik rol oynarlar. DNA üzerinde hasar oluştuğunda hasar hafif ise onarılabılır ancak hasar onarılamaz düzeyde ise hücre apoptozise yönlendirilir. Bu yolda p53 proteini görev yapar (19).

## **2.2. Hücre Döngüsü ve Kontrolü**

Hücrenin bölünme veya bölünmeme kararı organizma için son derece kritik öneme sahiptir. Hücre bölünmesini sınırlayan kontrol edici mekanizmalar bozulduğunda, hücreler

düzensiz ve kontrolsüz bölünmeye gider ve bu durum kanser ile sonuçlanır (26). Normal bir hücre döngüsü dört farklı evreden oluşur (27).

**G1 Fazı:** Hücresel fonksiyonlar için gerekli sitoplazmik elementlerin ve RNA sentezinin yapıldığı evre.

**S Fazı:** DNA sentezinin yapıldığı evredir. Nükleusta bulunan DNA miktarı iki katına çıkar.

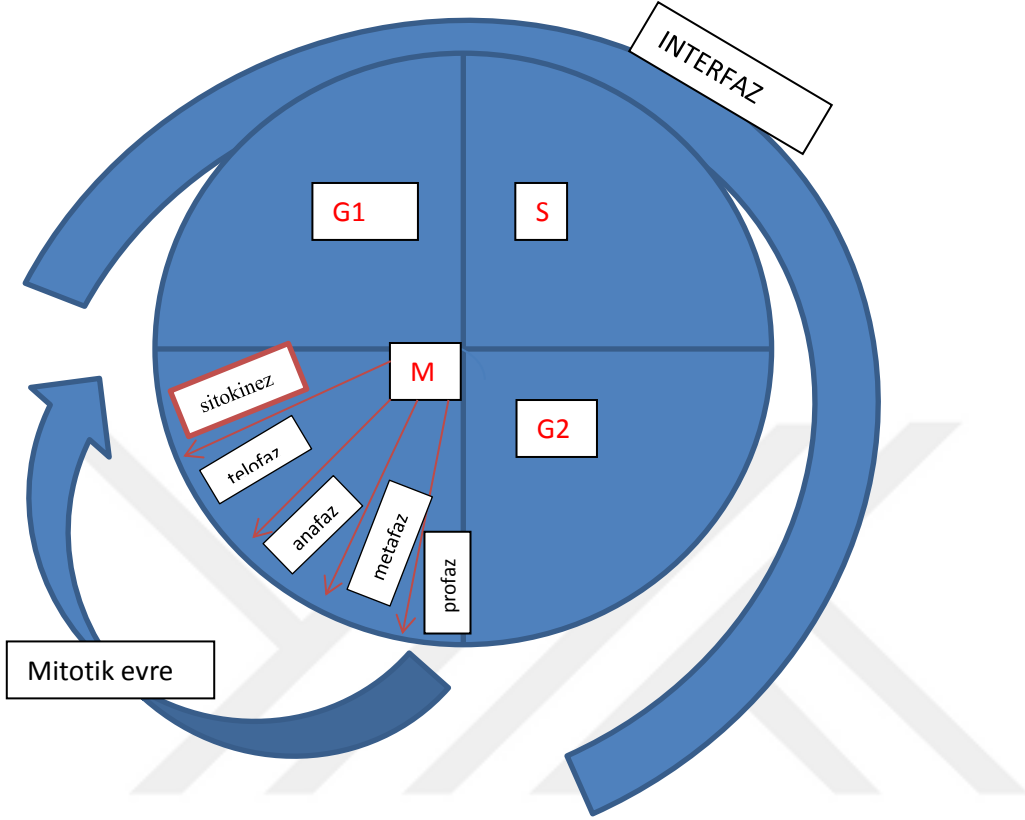
**G2 Fazı:** Bu fazda yeni proteinler sentezlenir. Hücre büyüklüğü bu fazda yaklaşık iki katında çıkar. Bu evrede DNA sentezi olmaz.

**M Fazı:** Bu evrede ana nükleer kılıf çatlar, eş kromozomlar hücrenin karşı zıt kutuplarına çekilir, sitokinezle birlikte iki yavru hücre oluşur.

G1, S ve G2 fazları hep birlikte hücre döngüsünün interfaz bölümünü oluşturur (27). Hücre döngüsünün kontrol noktaları hücre dışı büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Büyüme faktörlerinin yokluğunda hücreler bu kontrol noktalarını geçemez (28). G1 fazından S fazına geçişte CDK6, CDK4, CDK2, siklin-E ve siklin-D görev alır. Özellikle CDK4, CDK2, CDK 6'nın siklin-D1, siklin-D2 ve siklin-D3 ile oluşturduğu bileşik G1 fazının sınırlanma noktasında çok önemli role sahiptir. D tipi siklinlerin spesifik antikorlar ile bloke edilmesi hücrenin S fazına geçişini engellerken, D tipi siklinlerin aşırı ekspresyonu ise hücrenin G1 fazından S fazına geçişini hızlandırır (29).

Hücreye büyüme sinyallerinin ulaşmaması durumunda, hücreler S fazına geçemez ve G0 fazında kalırlar (30).

Hücre proliferasyonu sadece büyüme faktörlerince değil, aynı zamanda hücre döngüsünü engelleyen sinyaller tarafından da düzenlenir. DNA'yı hasara uğratan etkenler hücre döngüsünü durdurur ve hasar tamir edilmeye çalışılır, tamir edilemeyen hücre apoptozise uğratılır (31).



Şekil-3: hücre döngüsü

## 2.3. Kanserde Epidemiyolojisi Ve Tedavi Seçenekleri

### 2.3.1. Kanser epidemiyolojisi

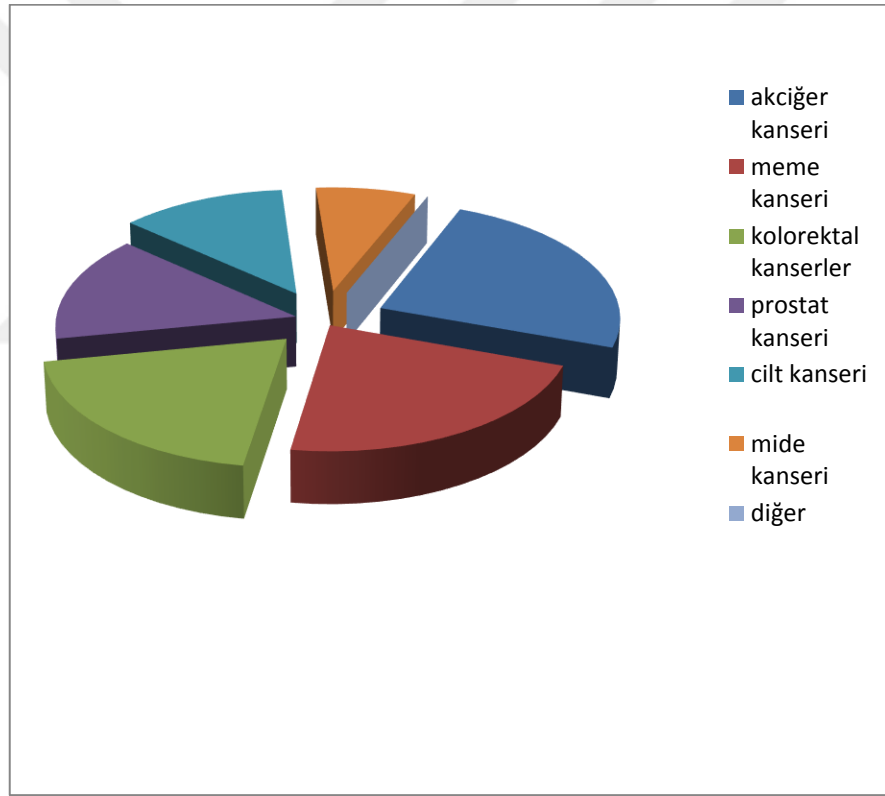
Kanser tüm dünyada ölümlerin en sık nedeni olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %30'u önlenmektedir. En sık görülen kanser türleri erkek ve kadında farklılık göstermektedir. Tüm dünyada kanser vakalarının artışına paralel olarak kanser ölümlerinin de artmaya devam edeceği ve 2030 yılında yaklaşık 12 milyon ölümün kanser nedeniyle olacağı ön görülmektedir (32).

Kanser hem kendisi hem de neden olduğu komplikasyonlar nedeni ile hem maddi hem de manevi açıdan uzun süreli ciddi mücadele isteyen bir hastalıktır. Günümüzde her yıl yaklaşık

14 milyon kişinin yeni tanı aldığı ve 8,2 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser; yaş, ırk, dil,cinsiyet, din, ırk ayırımı yapmaksızın tüm insanları etkileyebilmektedir. Kanserde bu hızlı artış devam ederse, 2030 yılında yaklaşık 22 milyon yeni vakanın ortaya çıkacağı öngörülmektedir (33).

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve 2018'de yaklaşık 9.6 milyon ölümlle sonuçlanmaktadır. En yaygın kanserler şunlardır:

Akciğer (2.09 milyon vaka), Göğüs (2.09 milyon vaka), Kolorektal (1.80 milyon vaka), Prostat (1.28 milyon vaka), Cilt kanseri (melanom olmayan) (1.04 milyon vaka), Mide (1.03 milyon vaka) (grafik-1) (tablo-1).



**Grafik-1:** 2018 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada görülen kanser vakaları

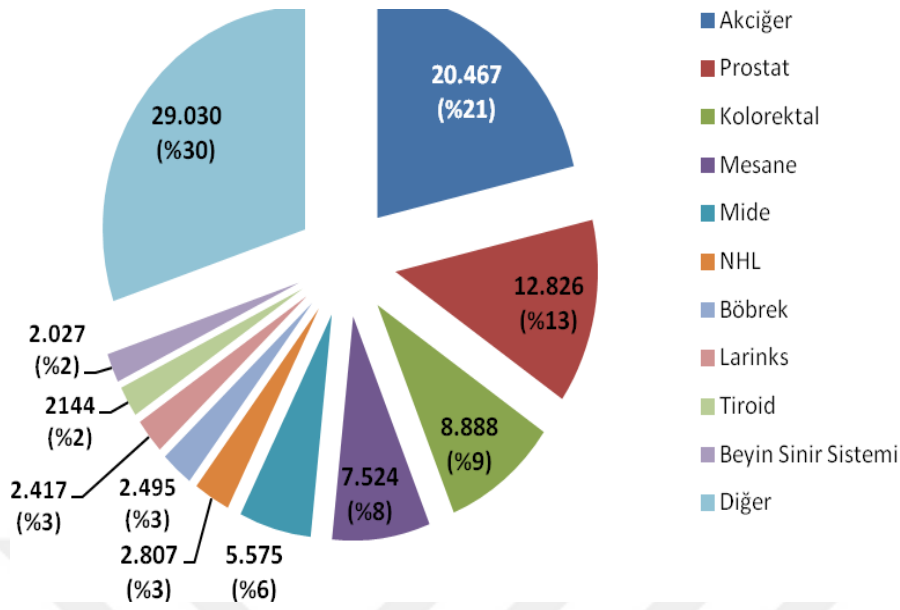


**Tablo-1:** 2018 dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyada görülen kanser vakaları sayısı

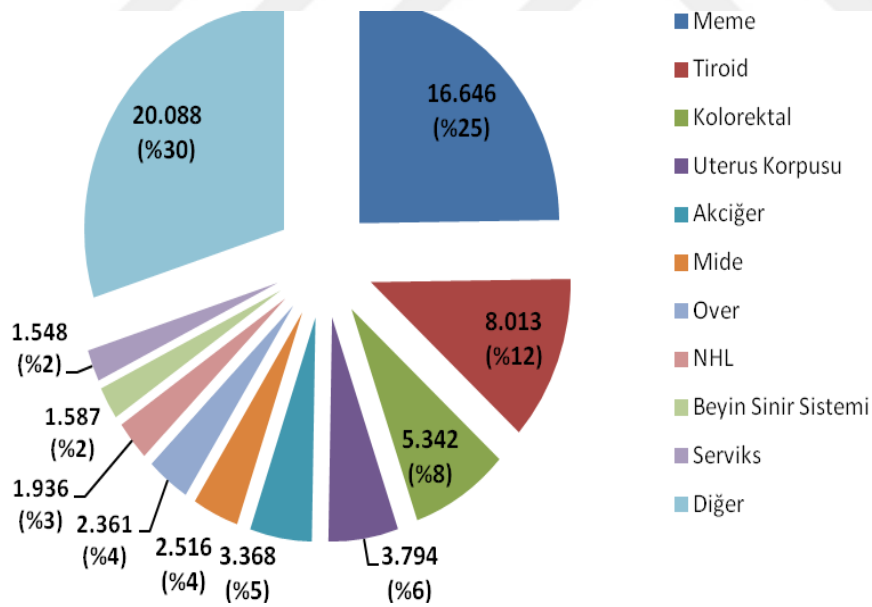
Kanser çeşidi	Görülen sayı
Akciğer	2.09 milyon
meme	2.09 milyon
Kolorektal	1.80 milyon
prostat	1.28 milyon
Cilt	1.04 milyon
mide	1.03 milyon
diğer	0.27 milyon

Türkiye’de yılda 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmektedir. Bu da bir günde 450 yeni kanser vakası anlamına gelmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanseri iken tütün kullanımına bağlı görülen kanserler erkeklerde hala önemini korumaya devam etmektedir. Kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi meme kanseridir (Grafik-2).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda bağırsak (kolorektal) kanseri üçüncü en sık görülen kanser türüdür (Grafik-3) (33).



**Grafik-2:** Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri) (33).



**Grafik-3:** Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri) (33<https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/8635,kanser-istatistikleridocx.docx?0>. Web. 3 Haziran 2018 tarihinde erişilmiştir).

Türkiye, Cumhuriyet tarihi boyunca epidemiyolojik dönüşüm yaşamıştır. Sıklıkla görülen ve ölüme en çok neden olan hastalıklar önceleri enfeksiyon hastalıkları iken, bu durum

zamanla enfeksiyon hastalıklarından kanserler ve kronik hastalıklara doğru bir kayma görülmüştür. 2015 yılı itibarıyla ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde kansere bağlı ölümlerin tüm ölümlerin yaklaşık %20 civarını oluşturduğu görülmektedir (Grafik-1).

Nazofarinks, bronş ve akciğerin malign tümörleri erkeklerde 20.388 kişi ile ölüme en fazla neden olurken, kadınlarda ise meme kanseri 3.853 kişi ile en fazla sayıda ölüme neden olmuştur (33).

Dünyada kansere bağlı ölümlerde kororektal kanserler önemli bir yer tutmaktadır (34).

Ülkemizde 2020 ile 2030 yılları arasında kansere bağlı gerçekleşmesi beklenen ölüm sayıları erkekler için 2020 yılında 61.076 iken 2030 yılında 89.117 olarak öngörülmektedir. Kadınlarda ise kansere bağlı gerçekleşmesi beklenen ölüm sayıları 2020 yılı için 31.099 iken 2030 yılı için 39.094 olarak tahmin edilmektedir (32). Bu da kanserin çok önemli ve ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

### **2.3.2. Kanserde tedavi seçenekleri**

Kanser, hücrelerin kontrol dışı bölünmesi ve çoğalması ile gerçekleşen genetik ve çevresel koşulların da etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Bir hücrenin kanserleşmesinin bir çok nedeni olabilir; alkol, ilaçlar, RT, UV ışınları, virüsler gibi (35). Hasarlı hücre apoptoza yönlendirilip yok edilebilir ancak bazen bu gerçekleşemez ve yok edilemez. Hücre kontrolsüz çoğalıp tümör oluşturur. Bilinen 100'den fazla kanser çeşidi olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart yaklaşımlar olmasına rağmen kanser, aynı zamanda bireysel bir hastalıktır. Dünya üzerindeki hiçbir insanın DNA'sı birbirine benzer olmadığı için kişilerin benzer tedavilere farklı cevaplar vermez. Teknolojinin hızlı bir şekilde ilerlemesi ile birlikte günümüzde mevcut olan tedavilere ek olarak yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Standart olarak kabul edilen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlere ek olarak biyolojik ajanlar, hormonal, hedefe yönelik tedaviler ve gen terapiler giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır.

#### **2.3.2.1. Kemoterapi tedavisi**

Kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasını engellemek veya onları yok etmek için üretilen anti-kanser ilaçlarla yapılan tedaviye kemoterapi tedavisi denir. Örneğin 5-FU bir

pirimidin analogudur. Urasil halkasının 5.pozisyonunda bulunan hidrojen(H) atomunun yerine flor atomu bulunur. Genellikle solid tümörlerin ( kolorektal(KRK), meme, over, pankreas, gastrik karsinomalar) tedavisinde kullanılır (36). Kemoterapi tedavisinde hızla çoğalan kanser hücreleri hedef alınır. Bu sırada vücutta bulunan ve hızlı çoğalma potansiyeline sahip hücreler de bu sitotoksik ajanlardan etkilenebilir.

### **2.3.2.2. Radyoterapi tedavisi**

Radyoterapi 100 yıldan fazla bir süredir kanser tedavisinde etkili bir araç olarak kullanılmaktadır. Kanser tanısı konan hastaların % 60'ından fazlasına, tedavilerinin parçası olarak radyoterapi uygulanmaktadır. Bazı kanserler tek başına radyoterapi ile tedavi edilseler de sıklıkla cerrahi ve/veya ilaç tedavisiyle kombine edilerek tedavi etkinliği artırılmaktadır (37).

### **2.3.2.3. Cerrahi tedavi**

Cerrahi, kanserli dokunun ameliyathane şartlarında vücuttan çıkartılmasıdır. Pek çok kanserde cerrahi tedavi hala ilk yöntem olarak kullanılır ve birçok kanserde cerrahi tedavi seçeneği ile kür sağlanabilir. Cerrahi aynı zamanda tanıyı doğrulama (biyopsi), kanseri evreleme, yan etkilerin ve ağrının azaltılmasında kullanılan bir tedavi yöntemidir.

Kanserde bazı cerrahiler gününbirlik özel klinik veya doktor ofislerinde, çoğu da hastanelerde uygulanmaktadır (38).

### **2.3.2.4. Hormonoterapi Tedavisi**

Bir çok kanser türünde hormonoterapi uygulanmaktadır. Özellikle meme ve prostat kanserlerinde yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Bazen hormonoterapi tek başına bazen de diğer tedavi yöntemleri ile beraber kullanılmaktadır (39).

### **2.3.2.5. Hedefe Yönelik Tedaviler**

Spesifik bir molekülü hedefleyerek tümör büyümesinin durdurulması amaçlanarak uygulanan tedaviye hedefe yönelik tedavi denir. Amaç daha az yan etki daha fazla etki sağlayabilmektir. Birçok kanser çeşidinde kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanıldığı kanserler:

Lenfoma, meme, gastrointestinal, akciğer kanserler ( 40).

### **2.3.2.6. İmmünoterapi Tedavisi**

İmmünoterapi, hastanın kendi bağışıklık sistemine ait belli bölümlerin kanseri de içeren bir grup hastalıkla mücadele için başvurulan bir tedavi biçimidir. Amaç immün sisteme ait hücreleri harekete geçirerek ve kanser hücrelerini hedefleyerek onları yok etmelerini sağlamaktır. Çeşitli yolları etkileyerek bu etkilerini ortaya çıkarırlar. Monoklonal antikorlar, immün sistem kontrol inhibitörleri, kanser aşuları bu yolları etkileyen mekanizmalardandır. Bu yollar içerisinde en sık kullanılanı ve onay alanı monoklonal antikorlardır. Bu alanda yapılan çalışmalar artmaktadır ve yeni hedef olarak antijenlerin bulunması ile kemoterapinin yerini immünoterapinin alacağı düşünülmektedir (41).

## **2.4. Antineoplastik Ajanlar**

### **2.4.1. Mitoz İnhibitörleri**

Bu grup içinde doğal kaynaklı bazı alkaloitler yer alır. Kolşisin ve vinka alkaloitleri, hücrenin metafazında hücre çekirdeğinin bölünme fazına etki gösterirler. Vinka alkaloitleri; vinblastine, vinkristin, vindesin (42).

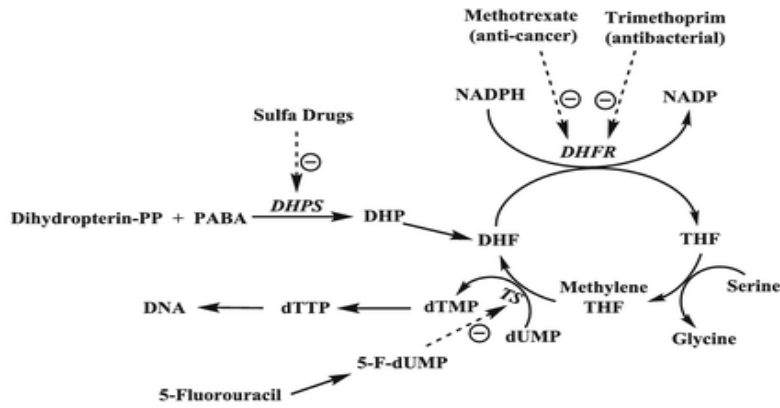
### **2.4.2. Alkilleyici Ajanlar**

Alkilleyici ajanlar içerdikleri alkil grubu sayesinde DNA ile kovalent bağlar oluşturarak onunla reaksiyona girerek ve böylece DNA'ya hasar vererek hücre ölümünü tetikleyen kimyasallardır (43).

### **2.4.3. Antimetabolitler**

Antimetabolitler ya DNA sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek ya da DNA/RNA ile birleşerek hücre bölünmesini durdururlar. Başlıca antimetabolitler; 5-FU, Metotrexat (MTX), Trimetoprim, Tioguanin vb. Folik asit, aminoasitler ile DNA/RNA yapısında yer alan primidin ve pürinlerin sentezinde kofaktör rolündedir. Folik asit antagonistleri ile kanserli hücrelerde DNA/RNA ve protein sentezini inhibe etmek ve bu sitotoksik etki ile hücreyi öldürmek

hedeflenmektedir. Kanser kemoterapisinin tarihsel gelişiminde, antimetabolitler grubunda antifolatları benzer etki prensibine sahip antipürinler ve antiprimidinler izlemiştir. 20. yüzyılda çoğu kemoterapötik ajan tesadüfi gözlemler ya da kapsamlı taramalar sonucunda keşfedilmiş de, antipürinler ve antiprimidinler rasyonel argümantasyonla geliştirilen istisnai kemoterapötiklerden olmuştur. Hücrede DNA ve RNA'daki nükleotitlerin bileşenlerinden olan pirimidin ve pürin nükleobazlarının, proliferasyon için diğer hücreler gibi kanser hücreleri tarafından da sentezlenmeleri zorunlu olduğundan, kanser tedavisinde pürin ve primidin antagonistlerinden yararlanmak fikri mantıklı görülmüştür (44,45).



Target Enzymes: *DHPS* (Dihydropteroate Synthase), *DHFR* (Dihydrofolate Reductase), *TS* (Thymidylate Synthase)

**Şekil-4:** Antimetabolit kemoterapötiklerin etki mekanizması (Chemistry of Antibiotics and Related Drugs pp 95-108)

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk antiprimidin olan fluorourasil 1962'de onaylanmıştır. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan antimetabolitler, alkilleyici ajanlar gibi geniş bir kategoridir ve bu alt sınıflarda birçok ilaç içermektedir: antifolatlar (metotreksat, pemetrekset, raltitrekset), antipürinler (merkaptopurin, tioguanin), antiprimidinler (fluorourasil, sitarabin) (46, 47).

#### 2.4.3.1. Antifolatlar

- Metotreksat
- Pemetrekset
- Raltitrekset

### **2.4.3.2. Anripürinler**

-Merkaptopurin

-Tioguanin

### **2.4.3.3. Antipirimidinler**

-Fluorourasil

-Sitarabin

### **2.4.4. Sitotoksik Antibiyotikler**

Sitostatik etki gösteren bazı antibiyotikler, toksik özellikleri nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılamamaktadır. Sitostatik özelliklerinin saptanmasından sonra bileşiklerin antikanser olarak kullanılabilecekleri düşünülmüş ve aşağıdaki gruplar içindeki maddeler tedaviye sunulmuştur:

**1.Polipeptit antibiyotikler:** Aktinomisin ve Bleomisin

**2.Antrasiklin grubu antibiyotikler:** Daunorubisin, zorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin ve aklorubisin

**3.Antrakınon ve akridin grubu antibiyotikler:** Mitoksantron ve amsakrin

4.Mitomisin C (48).

### **2.4.5. Hormon ve Hormon Antagonistleri**

Hormonlara bağlı gelişen bazı kanserlerin tedavisinde kullanılır. Aslında hormon ve antagonistlerinin sitostatik etkileri yoktur. Bu tedavi daha çok prostat, meme ve uterusun korpus karsinomlarında uygulanmaktadır. Tümör hücreleri normal hücreler gibi hormon reseptörlerine sahip oldukları için bu iki hücreyi birbirinden ayırmak mümkün değildir. Örnek: antiöstrojenler, antiprogesteranlar.

### **2.4.6. Diğer sitostatikler**

Asparajinaz ve retinoidler.

#### 2.4.7. Radyoaktif izotipler

Radyoaktif izotoplarla kanser tedavisi ışın tedavisinin yardımcı bir tedavi şeklidir. Doku bu yolla dışarıdan ışınlanmakta ve ışın kaynağı organizma içine taşınmaktadır. Röntgen ışını ile dışarıdan yapılan ışın tedavisindeki bütün yan etkiler bu tip ışınlamada da aynen orta yağkar.

#### 2.4.8. İnterferon

İnterferon tümör hücre gelişimini antiproliferatif olarak inhibe etmektedir. Bu etki mekanizması ile antiviral etki mekanizması yanında sitoplazma membrane özelliğini de değiştirir.

#### 2.4.9. Tirozin kinaz inhibitörleri

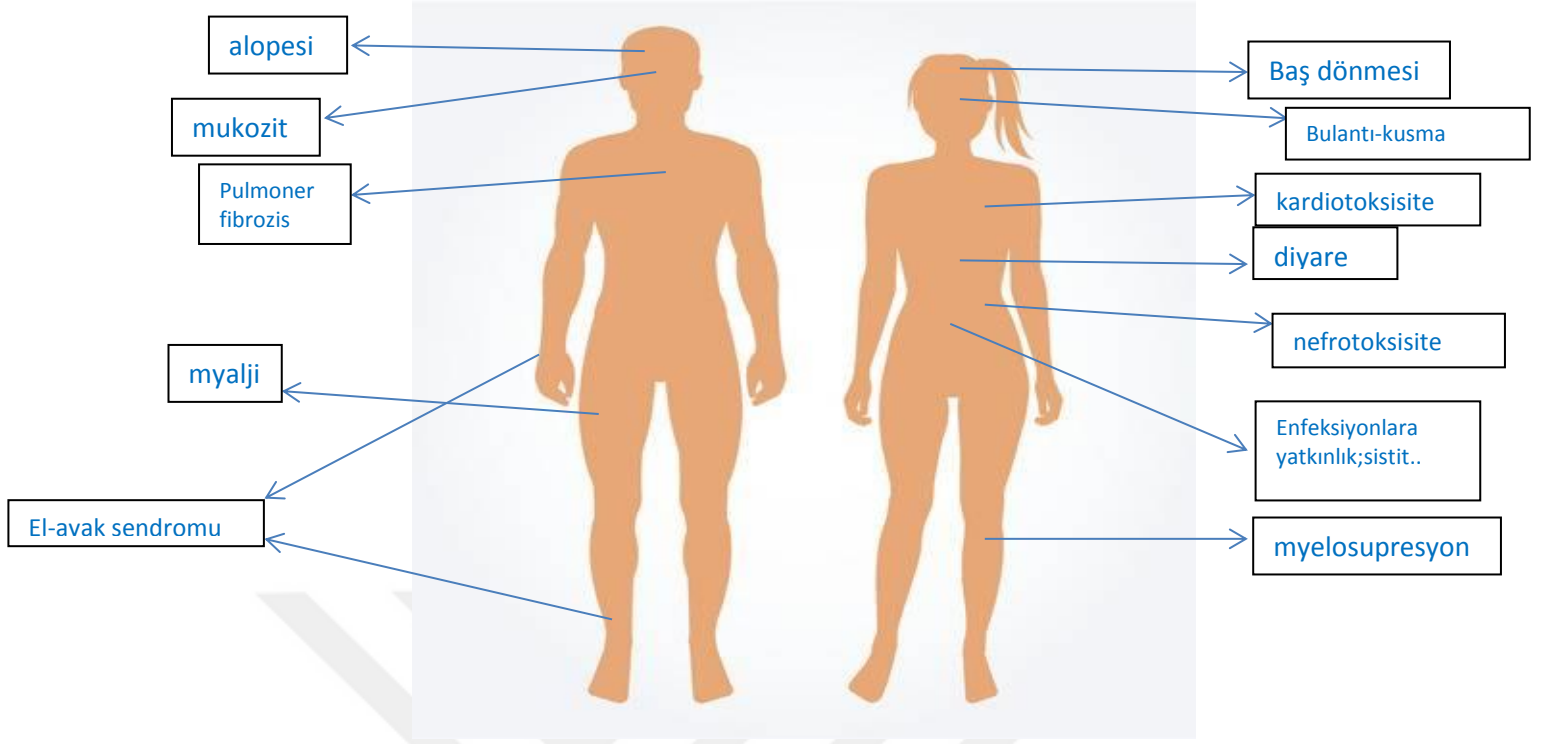
İmatinib mesylate, Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Gefitinib, Dasatinib, Vandetanib, lapatinib, Nilotinib.

#### 2.5. Kemoterapötik ilaçların yan etkileri

Yan etkiler kullanılan ilacın türüne, dozuna, hastalığın türüne ve hastaya göre değişir. **En sık;** bulantı, kusma, saç dökülmesi, yorgunluk görülür. Bunun yanı sıra mukozit, diare, myelosupresyon, el-ayak sendromu gibi lokal ve ya sistemik etkiler yapabilir (şekil 4). Yan etkilerin çoğu KT süresince olur ve tedavi bittiğinde kaybolur. En önemli yan etkilerinden biri de kemik iliği depresyonu. Kemik iliği depresyonunu bir çok ilaç yapar, yapmayan birkaç antineoplastik ajan var. Bunlar: Sisplatin, bleomisin, vinkristin ve asparajinazdır. Belomisin akciğer fibrozisine neden olur (49). Bu durum beraberinde enfeksiyaya yatkınlığı da getirir. Trombositopeniye bağlı kanama da kemik iliği depresyonuna sekonder gelişen trombositopeni nedeni ile olur. Peteşi, purpura, ekimoz şeklinde küçük kanamalar yapabildiği gibi hematoma, GİS kanaması, beyin kanaması şeklinde majör kanamalara neden olabilir (50).

5-FU gibi bazı kemoterapötikler mukozit yapabilir. Mukozit, tüm GİS mukozasının ülserasyonu ve inflamasyonu ile karakterize hayatı tehdit edebilen inflamatuvar bir süreçtir. 5- FU ayrıca ciddi diareye neden olabilir. FU intestinal mukozada akut hasara yol açarak epitel kaybına neden olur (51).





**Şekil-5:** Kemoterapötiklerin Başlıca Yan Etkileri

**Tablo:2** Kemoterapötiklerin Yan Etkileri

<b>Genel</b>	<b>Lokal/bölgesel</b>
Bulantı, Kusma, Halsizlik	Mukozit
Yorgunluk, Kilo Kaybı	El-ayak sendromu
Anemi, Nötropeni	Kardiyotoksosite
Trombositopeni	Böbrek yetmezliği
Enfeksiyona yatkınlık	Diyare
Kilo kaybı	Akciğer fibrozisi
	Sistit

## 2.6. 5-Fluoropirimidinler

Fluoropirimidin türevi olan 5-FU Dr. Charles Heidelber tarafından 1957'de, sıçan hepatoma hücrelerinin urasili, normal sıçan intestinal mukoza hücrelerine göre daha etkin kullandığına dair gözlemleri neticesinde sentezlenmiştir. Bu bulgu urasil metabolizmasının kanser kemoterapisi için de potansiyel hedef olabileceğini fikrini ortaya atmıştır. Günümüzde fluoropirimidinler, GİS maligniteler başta olmak üzere (mide, pankreas, özefagus, kolon, rektum ve HCC kanserleri) meme, baş-boyun ve overyen karsinomalar gibi bir çok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. 5-FU'nun kimyasal yapısında, pirimidin halkasındaki C5 pozisyonundaki hidrojen atomunun yerini flüor atomu almıştır. Bir deoksiribonükleozid derivesi olan 5-fluoro-2-deoksiüridin (FUdR) ise normal ve tumoral dokulardaki hızlı yıkılımı nedeniyle klinik olarak kullanımı biraz kısıtlıdır. Bu nedenle FUdR sistemik olarak uygulanmaz ve kullanımı ancak hepatik arteriyel infüzyonlarla sınırlıdır. Oral prodrug fluoropirimidin analogları olan Tegafur ve 5-deoksifluorodin ise Asya'da başta kolorektal kanserler olmak üzere bir çok GİS malignitelerinde kullanılmaktadır (52).

### 2.6.1. 5-floropirimidin etki mekanizması

Başlangıçta inaktif olan 5-FU'in etkisini gösterebilmesi için hücre içinde aktive olması gerekir. 5-FU'nun hücre içine alınması kolaylaştırılmış urasil taşınma mekanizması ile olur. FUdR nükleozidi ise taşınma mekanizması için gerekli bir substrattır. Bu bileşikler, birkaç biyokimyasal yolak üzerinden sitotoksik formlarına dönüşebilmektedir. 5-FU, timidin kinaz (TS) enzimi tarafından FUdR'ye dönüştürülmektedir (şekil-3). FUdR'nin Timidilat Sentetaz enzimi tarafından fosforilasyonu sonucu aktif metabolit olan 5-fluoro-2-Deoksiüridin monofosfat (FdUMP) meydana gelmektedir. FdUMP, redükte folat kofaktörü 5,10-Metilenhidrofolat varlığında, TS enzimi ile stabil kovalent kompleks oluşturur ve dUMP'den timidin-5-monofosfat dönüşümünü Timidilat Sentetaz enzimi katalize eder (53) (şekil-5).

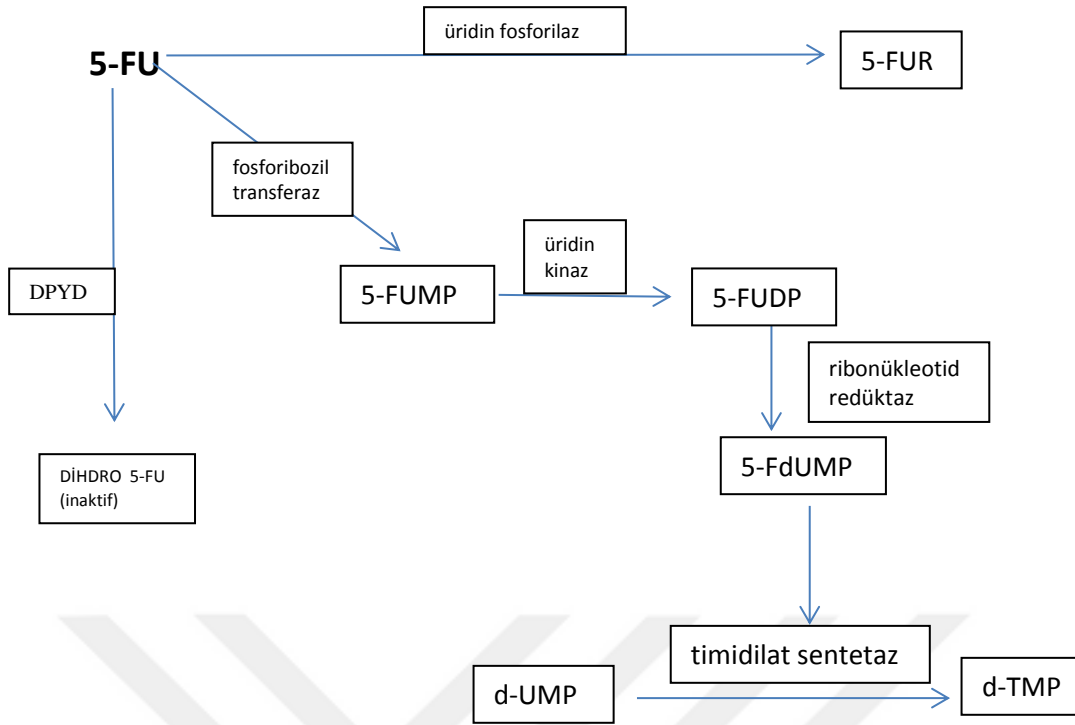
TS'nin inhibisyonu, deoksitimidin trifosfatın (dTTP) tüketimine ve böylelikle DNA biyosentez ve onarım engellemesine neden olur. 5-FU, fluorouridin monofosfata uridin fosforilaz ve uridin kinaz enzimleri tarafından metabolize olur.

5-fosforibozil-1-pirofosfat varlığında Orotik asit fosforibozil transferaz, 5-FU'yu direkt olarak fluorouridin monofosfata dönüştürür. Bu metabolit önce fluorouridin difosfata. Sonra

trifosfata (FUTP) dönüşür ve bu form daha sonra RNA ile birleşecek (54). Timidilat Sentetaz FdUMP ile inhibe edilir. Bu 5-FU'nun en önemli etki mekanizmalarından biridir. TS-FdUMP-folat üçlü kompleksi yavaşça ayrılabilir. Bu nedenle, 5,10- methylenetetrahydrofolatın hücre içi düzeyi, hem bu üçlü kompleksin oluşumunda hem de enzim inhibisyonunda etkilidir. Bazı doku kültürlerinde hücre içi redükte folat rezervinin tüketilmesi bu üçlü kompleks oluşumunu engellemektedir (55).

Farmakolojik dozlarda LV (5-formyltetrahydrofolate)'nin, hücre içi 5,10-methylenetetrahydrofolate yoğunluğunu ve böylelikle TS inhibisyon kapsamını ve süresini arttırarak 5-FU sitotoksitesini arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

İleri evre kolon kanserlerinde yapılmış randomize klinik çalışmalar; tek başına bolus 5-FU ile karşılaştırıldığında, bolus 5-FU'ya Lökoverin eklenmesi, tedaviye yanıt oranını anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (56). Ancak, hasta sağ kalımında sadece 2 veya 3 aylık bir fark gözlenmiştir. 5-FU metaboliti olan FUTP hem nükleer hem sitoplazmik RNA ile birleşip normal RNA fonksiyonunu bozar (57). Bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda, RNA ile birleşme derecesi, sitotoksite ile ilişkili bulunmuş olup TS inhibisyonu sadece d-TTP tüketimine değil aynı zamanda d-UMP birikimine de neden olmaktadır. Hem dUMP, hem de FdUMP daha sonra trifosfat formlarına dönüşebilir. Sitotoksitenin bir diğer mekanizmasıysa FdUTP ve dTTP'nin sellüler DNA ile birleşip, DNA sentez ve fonksiyonunu bozması olabilir. dUTP nucleotidhydrolase trifosfat nükleotidlerini yıkarak hücre içi (F) dUTP birikimini sınırlandırır. Nükleotid onarım enzimi uracil- DNAGlycosylase, uracil ve 5-FU içeren DNA'yı onarmaya çalışır ancak hücre içi dUTP oranı, b dTTP'den fazlaysa bunu başaramaz. dTTP tüketimi ve dUTP-DNA birleşmesinin kombine etkileri sonucu, DNA zincirinin uzaması, tek zincirli DNA parçalarının üretimi, DNA stabilitesi ve onarımı engellenir. Timidilat Sentetaz inhibisyonu sonucu oluşan genetik toksik stres apoptozis mekanizmalarının aktifleşip DNA'nın parçalanmasına sebebiyet vermektedir. Oluşan sitotoksik strese karşı hücre yanıtını Bcl-2 ve p53 gibi faktörler etkiler (58). Kolon kanser hücrelerindeki 5-FU sitotoksitesinin Fas- mediated mekanizmalar ile ilgili olduğunu öne süren çalışmalar devam etmektedir (59).



Şekil-6: 5-FU Metabolizması Ve Katabolizması

### 2.6.2. 5-Fluoropirimidin Klinik Farmakoloji

5-FU'nun yarı ömrü 15 dakikadır ve çoğunlukla intravenöz(İV) uygulanır. 5-FU yıkım enzimi olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD) bağırsak mukozasında yüksek oranda bulunur ve ilacın bioyararlanımını değiştirdiğinden oral verilmez. FUdR de sitotoksik etkisini 5-FU'ya benzer şekilde bir yolla gösterir. Bu sebeple ancak hepatik artere infüzyon şeklinde uygulanır. 5-FU ya İntravenöz(IV) bolus yada devamlı infüzyonla uygulanabilir. Yayılım hacmi ekstraselüler boşluktan biraz daha fazladır. 5-FU doku, BOS ve asit, plevral efüzyon gibi üçüncü boşluk sıvılarına kolayca penetre olur. IV bolus dozlardan sonra, metabolik eliminasyon çok hızlı olur, yarı ömrü 8-14 dakikadır. 5-FU'nun plazma seviyesi 2 saat içinde sitotoksik etkileri için yaklaşık olarak eşik değer olan 1µmol altına düşmektedir. Uygulanan 5-FU'nun %85'inden fazlası DPYD tarafından enzimatik olarak inhibe edilir (60,61). DPYD vücutta birkaç yerde bulunabilir. Nunlar; karaciğer, gastrointestinal mukoza ve periferik lenfositler. Ancak en fazla karaciğerde bulunur. Nadiren, kalıtsal DPYD eksikliği olan hastalarda, floropirimidinli kemoterapi aldıklarında fatal toksisiteye neden olabilir(62). Herhangi bir ek sorun olmaksızın 5-FU'yu takiben beklenmeyen ciddi bir reaksiyonun görülmesi kalıtsal DPYD eksikliğini akla getirmektedir. DPYD eksik hastalarda yapılan testler hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir. Bu

farmakogenetik sendromun, erişkin kanser hastalarının %3-5'inde görülebileceği tahmin edilmektedir. 5-FU ile şiddetli toksisite gözlenen DPYD eksik hastalarda, bazı moleküler defektler de saptanmıştır.

### **2.6.3. 5 FU'in Toksisitesi**

5-FU'nun primer etkileri hızlı bölünen hücreler olan gastrointestinal mukoza ve kemik iliğinde görülmektedir. 5-FU'un toksisiteleri, şema, doz ve uygulama yoluna bağlı olarak değişir. Gastrointestinal sistemdeki epitelyal ülserasyon, mukozit veya diyare olarak kendini gösterebilir ve bunlardan kaynaklı semptomlar görülebilir. 5-FU tedavisine bağlı diyare sulu ya da kanlı olabilir ve beraberinde bulantı, kusma olması sonucu dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyon meydana gelebilir, akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Devam eden mukozit veya diyare varlığında bu yan etkiler hafif veya şiddetli bile olsa, 5-FU kesilerek hasta tamamen iyileştiğinde de, takip eden dozlar düşürülmelidir. Tekrar diyare olursa, destek tedavi ve güçlü sıvı tedavisi gibi semptomatik tedaviler uygulanmalıdır.

Difenoksilat ve loperamide gibi normalde diyare tedavisinde endike ilaçlar ciddi diyarelerde genelde etkisiz olmakla birlikte hafif ve orta şiddetli diyarenin kontrolünde etkili olabilir. Tekrar eden inatçı ve şiddetli diyare halinde somatostatin analogu olan octreotide etkili olabilir (63).

Bolus 5-FU uygulanmasından 30 dakika önce başlamak üzere, buz çipleriyle oral kriyoterapi uygulanması gibi tedaviler, mukozitin derecesini ve şiddetinin azaltmaktadır. Antiemetiklerin yararlı olabileceği bulantı - kusma şikayetleri olur.

Kemik iliğinde supresyon, trombositopeni ve daha sık olarak da granülositopeni şeklinde görülebilir. 5 günlük tedavi şeması uygulamalarında, kemik iliğinde supresyonu tedavinin 2./3. haftalarında görülebilirken, haftalık bolus 5-FU uygulamalarında ise genellikle 4. haftadan sonra görülür. 5-FU tedavisinin dermatolojik toksisiteleri olarak; tırnak değişiklikleri, alopesi ve kaşıntılı eritematöz döküntüden veziküle kadar değişen şekillerde dermatit görülmektedir. 5-FU radyasyonun kutanöz toksisitesini arttırmakta ve reaksiyonlar çoğunlukla radyasyon tedavisinin 1. haftasında görülmektedir. Fotosensitivite reaksiyonları, 5-FU uygulanan venler üzerinde artmış pigmentasyon, genel hiperpigmentasyon ve atrofi görülebilir. El-ayak sendromu uzun süren 5-FU infüzyonu alan hastalarda bolus 5-FU alan hastalara göre daha sık görülür. Oküler toksisite,

blefarit, gözyaşı kanalı stenozu ve akut/kronik konjunktivit olarak karşımıza çıkabilmektedir. FUdR'nin intrahepatik yolla uygulanması, kolestatik sarılığa ve biliyer skleroza yol açmaktadır. Bu yan etkiler safra kesesi ve safra kanalının yüksek dozda ilaca maruz kalması ile oluşur. Bu komplikasyon 5-FU'nun hepatik arterial infüzyonu yolu kullanıldığında daha az sıklıkta görülür (64). İnfüzyon karışımına deksametazon eklenmesi, hepatotoksisite olasılığını %30'dan %9'a kadar düşürmektedir ve ayrıca bu kombinasyon karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik aktiviteyi iyileştirir. Biliyer skleroz tipik olarak tedavinin 3. siklusunda meydana gelir.

Katetere bağlı komplikasyonlar; kateterize damarın trombozu, enfeksiyon, kateter giriş yerinde kanama ve kateterin gastroduodenal artere kayması sonucu görülenintestinal epitelyumun nekrozu, perforasyon ve kanama sayılabilir. 5 – FU infüzyonuna bağlıkardiyak toksisite, kardiyak enzimlerin yükselmesi, göğüs ağrısı, miyokardial iskemiyle uyumlu elektrokardiografik değişiklikler şeklinde olabilir.

Kardiyotoksisite tipik olarak angina pectoris benzeri göğüs ağrısı, bazen az da olsa hipotansiyon, kalp ritim bozuklukları ve sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde olabilir. Angina en sık olarak infüzyon anında ve bazen de 5 – FU uygulamasından 3 – 18 saat sonrasında olmaktadır. Semptomatik olan hastalarda mortalite oranı % 12 –29 olup ani ölüm ve kardiyojenik şok şeklinde görülmektedir. Daha önceden olan iskemik kalp hastalığı veya miyokard enfarktüsü varlığı, sürekli infüzyon ve yüksek doz 5 – FU uygulanması kardiyotoksik yan etkiler olarak ek risk faktörleridir (65).

## **2.7. Genetik Polimorfizm**

Genetik polimorfizm bir hastalık değildir ancak hastalığa ilaç toksistelerine ve ilacın etkinliğinin belirlenmesinde etkilidir. İnsan gen dizilim çalışmaları her insan genomunda DNA'nın %99.9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır (66). Yani herhangi iki bireyin DNA diziliminin %99'u aynıdır. İşte gen polimorfizmi bu %0,1'lik farklılıktır.

SNP(Single Nükleotide Polymorphism) insan genomunda en çok bulunan genetik polimorfizm tipidir (67).

Diğer genetik polimorfizm tipleri; değişik uzunlukta ikili ya da üçlü nükleotit tekrarları ve DNA'da eksilme ya da artmaları içerir (68).

### **2.7.1. Tek nükleotid polimorfizmleridir. SNP(Single Nükleotide Polymorphism)**

Tek nükleotid polimorfizmi DNA sekansında tek bir nükleotidin(A,T,U,G) farklı olmasıdır (şekil 5). Her 1000 bazda bir oluşan ve en basit genomik farklılıklardır. Çoğu selimdir, bazıları genin aktivitesini değiştirir. Bu farklılıklar bazen hastalığa neden olur,bazen verilen ilaca bağlı toksisite oluşturur. Bu nedenle farmakogenetik isminde bir bilim dalı gelişmiş ve SNP gibi en polimorfizmi sonuçlarına göre ilacın dozu, olası toksisiteleri göz önünde bulundurularak tedavinin hastaya göre ayarlanmasına yani bireyselleştirmeye gidilmiştir.

Genetik polimorfizme göre ilacın etkisi üç şekilde değişiklik gösterir:

#### **2.7.1.1. İlaç Metabolizma Hızının Genetik Polimorfizm Sonucu Değişmesi**

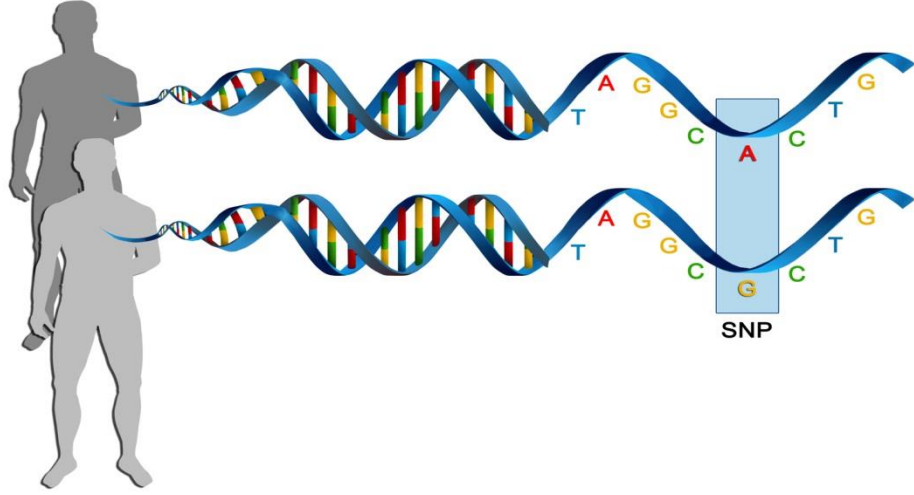
İlacı metabolize eden enzimin etkinliği veya hızı değişir. Bu yüzden ilacın da etkinliği ve olası toksisitesi değişir. Bu sebeple ilaç verilmeden önce doz ayarlanmasına gidilir. Örnek: dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi. Bu polimorfizme sahip hastalarda ilacın dozu ve toksisitesi normal kişilere göre değişiklik gösteririr (69). Örneğin metotreksat kullanan hastalar MTHFR gen polimorfizmine sahipse toksisite riski vardır (70).

#### **2.7.1.2. Ilacın Etki Şeklinin Değişmesine Neden Olan Genetik Polimorfizm**

**Örnek:** Glikoz 6-P dehidrogenaz eksikliği.

#### **2.7.1.3. Enzimlerin İndüklenme ve İnhibisyon Eğilimlerinin Genetic Farklılığına Bağlı Durumlar**

Karaciğer enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçların etki mekanizmalarına bağlı gelişen durumdur.

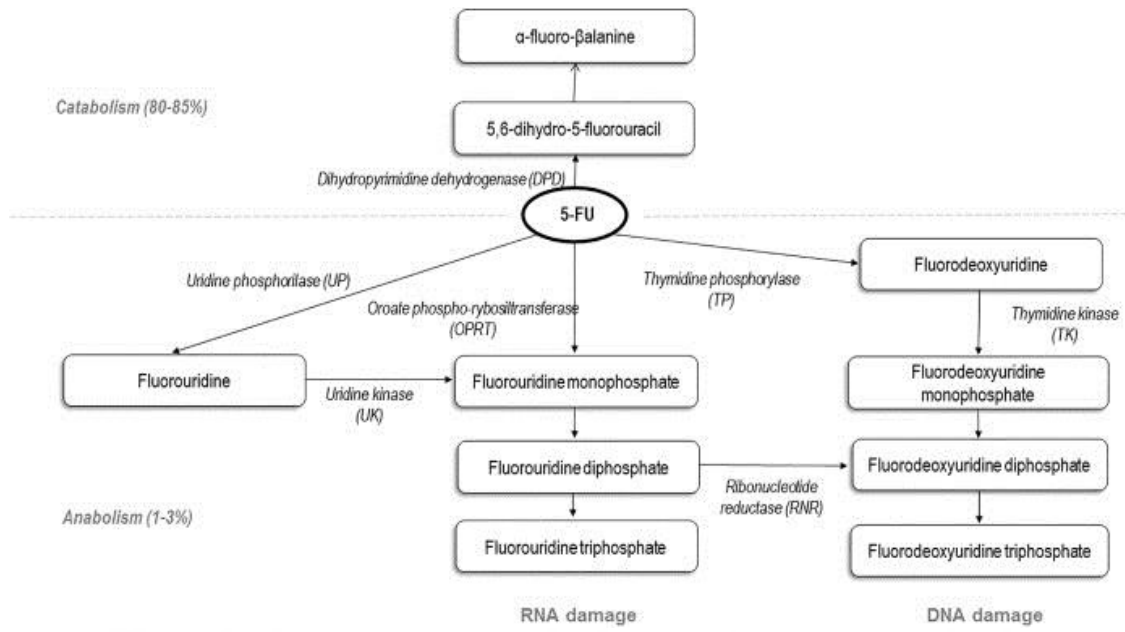


**Şekil-7:** Tek Gen Mutasyonu (<http://atlasofscience.org/single-nucleotide-polymorphisms-as-genomic-markers-for-high-throughput-pharmacogenomic-studies/>)

### 2.7.2. Dihidropirimidin Dehidrojenaz Enzimi ve Gen Polimorfizmi

Dihidropirimidin Dehidrojenaz enzimi bir pirimidin katabolik (yıkım) enzimidir. Pirimidin metabolizmasında majör katabolik noktayı katalizler(şekil-6). 5-Fluorourasil toksik metabolitlerinin yıkım yollarında hız kısıtlayıcı başlangıç faktörüdür (71). DPYD D, 5-Fluorourasi'in karaciğerde inaktif formu, dihidro-5-Fluorourasile dönüşümünü sağlamaktadır. DPYD aktivitesindeki yetersizlik veya azalma 5-FU 'in toksisiteyi ile önemli ölçüde ilişkilidir. DPYD gen polimorfizmi, stomatit, mukozit, diare ve nörotoksosite gibi 5-FU ilişkili toksisiteyle bağlantılıdır (72). DPYD geninde mevcut olan polimorfizmler, 5-FU klirensinde azalma ve bu azalmaya bağlı kanserli hastalarda artmış 5-Fluorourasil toksisitesi ile sonuçlanır.





**Sekil-8:** 5-FU'in vücuttaki yolculuğu Andrea Botticelli, et al. PLoS One. 2016;11(9):e0163105.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Protokolü

Kanser tanısı alan, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde ayaktan veya yatarak kemoterapi verilmesi kararlaştırılmış olan hastalar, etik kurulu onayı alındıktan sonra hastaların da onamları alınarak bu çalışma kapsamına alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve neden bu çalışmaya dahil edildikleri anlatıldı. Hastalar laboratuvar ve klinik olarak takip edilebildi. Kemoterapi tedavisinde önce ve kemoterapi tedavisinden 10 gün sonra değerlendirilmek üzere 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Kemoterapiden önce hastalardan hemogram ve biyokimya bakılmak üzere kan alındı. Kemoterapiden 10 gün sonra hastaların klinik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapıldı. Ayrıca kemoterapiden önce gen polimorfizmi bakılması için de 1 tüp hemogram alındı. Bu kan tıbbi biyokimya ve genetik laboratuvarında -80 °C'de muhafaza edildi. Gen polimorfizmleri DNA'lar izole edildikten sonra real time PCR yöntemi ile bakıldı. Yeterli hasta sayısına ulaşıldıktan sonra Dihidropirimidin dehidrogenazın DPYD\*2A, \*13, and \*9B lokalizasyonundaki gen polimorfizmi bakıldı. Hastaların kemoterapi öncesi ve kemoterapiden 10 gün sonra gelişen toksisite durumlarının bu gen polimorfizmi ile olan ilişkisi değerlendirildi. Veriler tanımsal istatistik yöntemleri ile analiz edildi.

Hastalarda dışlama kriterlerimiz yoktu. Ayaktan kemoterapi ünitemize kemoterapi tedavisi amacı ile başvuran, hastane servislerimizde yatan hastalar, opere olmuş olsun-olmasın kemoterapi tedavisi alması planlanan her hastayı çalışmaya dahil ettik. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alındı.

#### **Kandan DNA izolasyon kiti**

1. Tüm kan örnekleri oda sıcaklığında en az 2 saat bekletildi.
2. 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne 20 ul QIAGEN Proteaz (veya proteinaz K) eklendi.
3. Mikrosantrifüj tüpüne 200 ul örnek ve 200 µl Buffer AL eklenerek 15 sn vortekslendi ve 56 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.
4. Isıtma ile buharlaşan ve kapakta oluşan damlacıklar kısa santrifüj ile dibe çöktürülerek örneklerin üzerine 200 ul etanol (%96-100) eklencek ve tekrar 15 sn için vorteksleme ile karıştırıldı ve hafif vortesk ile kapaktaki damlalar düşürüldü.

5. Örnekler spin kolona yerkeştirilerek 6000 x g (8000 rpm) 1 dk santrifüjlendi.
6. 500 µl Buffer AW1 eklenerek kapağı kapalı şekilde 6000 x g (8000 rpm) 1 dk santrifüjlendi ve dipte biriken atık atıldı.
7. 500 µl Buffer AW2 kapağı kapalı şekilde 20,000 x g (14,000 rpm) 3 dk santrifüjlendi ve dipte biriken atık atıldı.
8. En son 1 dk yüksek hızda santrifüjlenerek filteredeki tün atıklar uzaklaştırıldı.
9. Filtrenin üzerine 200 µl Buffer AE yada d H2O eklenerek oda sıcaklığında 1 dk bekletilip 6000 x g (8000 rpm) 1 dk santrifüjlendi.

### **Hazırlanan DNA'larda Polimorfizm Taraması**

Polimorfizm Taraması qPCR yöntemi kullanılarak yapıldı. Bunun için;

- 1- 20ng Genomik DNA
  - 2- 20X'e seyreltilmiş Taqman Genotyping Assay (önerilen konsantrasyon-40X olarak temin ediliyor)
  - 3- 2X Taqman Genotyping Master Mix  
qRT-PCR için kullanılan bileşenlerin oranları;
    - 1- 2X Taqman Genotyping Master Mix = 5 µl
    - 2- 20X Taqman Genotyping Assay = 0,5 µl
    - 3- Genomik DNA = 4,5 µl
- qRT-PCR Tepkime Koşulları.

Elde edilen tüm bu veriler değerlendirilerek kanser tanısı almış ve 5 –FU verilen veya verilmesi planlanan hastalardaki toksisitelerin yine bu hastalarda tespit edilen Dihidropirimidin Dehidrogenaz gen polimorfizmi ile ilişkisi araştırıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hastaların verileri dokümante edildikten sonra grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Non parametrik değişkenler ki kare (chi square) testi, Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 23'ü(%46) kadın, 27'si(%54) erkek olmak üzere toplam 50 olgu dahil edildi ve yaş ortalamaları  $54,18 \pm 14,40$  idi. Olgularımız ortalama  $66,88 \pm 15,47$  kg ağırlığındaydı, boyları ise ortalama  $164,50 \pm 7,22$  cm idi.

**Tablo-3:** Olguların Demografik Verileri

Cinsiyet		Yaş	Kilo (Kg)	Boy (cm)
Kadın	Erkek			
23	27	$54,18 \pm 14,40$	$66,88 \pm 15,47$	$164,50 \pm 7,22$

**Tablo-4:** Toksikite Derecelendirmesi

	Toksikite yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemi	>12	10 - 12	8 – 9.9	6.5 – 7.9 ( transfüzyon endikasyonu)	acil müdahale ve yaşam desteği ihtiyacı
Trombositopeni	>142 000	75.000– 142000)	50.000– 74.000	25000-49000	<25000
Nötropeni	>1630	1400- 1630	1000-1400	500-900	<500
Diyare	yok	<4 defa	4-6 defa	>6 defa Yatış endikasyonu var	Acil müdahale ve yaşam desteği ihtiyacı
Bulantı	yok	iştah kaybı (yeme alışkanlıklarında değişiklik olmaksızın)	Kilo kaybı olmadan oral alım azlığı, dehidratasyon/ malnutrisyon	yetersiz oral kalori alımı, tüple besleme, TPN ya da hospitalizasyon ihtiyacı	----

Hastalar klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildiğinde grade 2,3 ve 4 toksikite var kabul edildi. Mukozit, el-ayak sendromu, alopesi gibi 5-FU'un bilinen yan etkileri hastalarımızda görülmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Buna göre olgularımızın klinik şikayetlerine bakıldığında;

33(%66) hastada bulantı şikayeti varken, 17(%34) hastada bulantı şikayeti yoktu. Ancak sadece 24(%48) hastada kusma vardı ve 26(%52) hastada kusma yoktu. 33(%66) hastada ishal şikayeti vardı, 17 (%34) hastada ishal şikayeti yoktu.

Olgularımızın biyokimyasal belirteçlerine bakıldığında;

30 (%60) hastada hb değerleri normaldi, 20(%40) hastada patolojik sınırlardaydı. Bu 20 hastanın 5'inde (%25) hb değerleri grade 1, 11'inde (%55) hb değerleri grade 2 ve 4'ünde (%20) hb değerleri grade 3 idi. 33 (%66) hastada nötrofil değerleri normaldi, 17(%34) hastada nötrofil değerleri patolojik sınırlardaydı. Bu 17 hastanın 8'inde (%47) nötrofil değerleri grade 2, 5'inde (%29,4) ise nötrofil değerleri grade 3, 4'ünde (%23,6) ise nötrofil değerleri grade 4 idi. 40 (%80) hastada plt değeri normaldi, 10(%20) hastada ise plt değerleri patoloji snırlardaydı. Bu 10 hastanın 8'inde (%80) plt değerleri grade 1 iken, 2'sinde (%20) ise plt değerleri rade 2 idi.

Gen analizleri 4 ayrı bölgeden yapıldı. Bu bölgeleri ayrı ayrı değerlendirdiğimizde;

Birinci bölgede 38(%76) hastada homozigot (AA) mutasyon gelişmişti, 1 hastada (%2) heterozigot (TA) mutasyon gelişmişti. 11 hastada (%22) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (TT) yani normaldi.

İkinci bölgede 1(%2) hastada homozigot (CC) mutasyon gelişmişti, 3 hastada (%6) heterozigot (AC) mutasyon gelişmişti. 46 hastada (%92) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (AA) yani normaldi.

Üçüncü bölgede 5(%10) hastada homozigot (TT) mutasyon gelişmişti, 19 hastada (%38) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (%52) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi.

Dördüncü bölgede 24 hastada (%48) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (%52) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi.

Gen analizleri sonuçlarında her dört bölgede de hasta dağılımları homojen olmadığı için istatistiksel inceleme için gen poliformizmi olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayırarak yapılmıştır.

### **Birinci bölge için;**

Gen poliformizmi pozitif çıkan 39 hastanın 27'sinde ishal vardı, 12'sinde ishal yoktu, gen poliformizmi negatif çıkan 11 hastanın 6'sında ishal vardı, 5'inde ishal yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,012$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 39 hastanın 27'sinde bulantı vardı, 12'sinde bulantı yoktu, gen poliformizmi negatif çıkan 11 hastanın 6'sında bulantı vardı, 5'inde bulantı yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda bulantının görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,012$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 39 hastanın 15'inde nötropeni vardı, 24'ünde yoktu. Gen poliformizmi negatif çıkan 11 hastanın 9'unda nötropeni yoktu, 2'sinde nötropeni vardı. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,024$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 39 hastanın 16'sında hb değeri düşüktü, 23'ünde hb değeri normaldi. Gen poliformizmi negatif çıkan 11 hastanın 7'sinde hb değeri normaldi, 4'ünde hb değeri düşüktü. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda anemi görülme sıklığı daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,244$ ).

### **İkinci bölge için;**

Gen poliformizmi pozitif çıkan 4 hastanın dördünde de ishal vardı, gen poliformizmi negatif çıkan 46 hastanın 29'unda ishal vardı, 17'sinde ishal yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 4 hastanın dördünde de bulantı vardı, gen poliformizmi negatif çıkan 46 hastanın 29'unda bulantı vardı, 17'sinde bulantı yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda bulantı görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 4 hastanın hepsinde de nötropeni vardı. Gen poliformizmi negatif çıkan 46 hastanın 33'ünde nötropeni yoktu, 13'ünde nötropeni vardı. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 4 hastanın hepsinde de hb değeri düşüktü. Gen poliformizmi negatif çıkan 46 hastanın 30'unda hb değeri normaldi, 16'sında hb değeri düşüktü. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda anemi görülme sıklığı daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ).

### **Üçüncü bölge için;**

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 16'sında ishal vardı, 8'inde ishal yoktu, gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 17'sinde ishal vardı, 9'unda ishal yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,027$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 17'sinde bulantı vardı, 7'sinde bulantı yoktu, gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 16'sında bulantı vardı, 10'unda bulantı yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda bulantı görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,038$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 9'unda nötropeni vardı, 15'inde nötropeni yoktu. Gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 18'inde nötropeni yoktu, 8'inde nötropeni vardı. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,178$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 10'unda hb değeri düşüktü, 14'ünde hb değeri normaldi. Gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 10'unda hb değeri düşüktü, 16'sında

hb değeri normaldi. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,362$ ).

#### **Dördüncü bölge için;**

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 21'inde ishal vardı, 3'ünde ishal yoktu, gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 12'sinde ishal vardı, 14'ünde ishal yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,004$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 20'sinde bulantı vardı, 4'ünde bulantı yoktu, gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 13'ünde bulantı vardı, 13'ünde bulantı yoktu. Gen poliformizmi pozitif olanlarda bulantı görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,009$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 15'inde nötropeni vardı, 9'unda nötropeni yoktu. Gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 24'ünde nötropeni yoktu, 2'sinde nötropeni vardı. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,008$ ).

Gen poliformizmi pozitif çıkan 24 hastanın 16'sında hb değeri düşüktü, 8'inde hb değeri normaldi. Gen poliformizmi negatif çıkan 26 hastanın 4'ünde hb değeri düşüktü, 22'sinde hb değeri normaldi. Gen poliformizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ).



## 5. TARTIŞMA

Kanser vücudun bir çok doku ve organında gelişebilir. Bugün Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gastrointestinal tümörler gittikçe daha çok görülmeye başlandı. Cinsiyet göre bakıldığında dünyada kadın cinsiyeti arasında ikinci, erkekler cinsiyeti arasında üçüncü en yaygın görülen kanser tipi olan gastrointestinal kanserler, ülkemizde her iki cinsiyette de en yaygın görülen üçüncü sırada kanser tipidir (73).

Son çalışmalarla birlikte kanser tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlandı. Tedavi seçenekleri arasında; cerrahi girişim, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi vb. seçenekler mevcut.

Kemoterapi tedavisi de diğer tedavi seçenekleri gibi bazı istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bunlar arasında nötropeni, anemi, trombositopeni, bulantı, kusma, diyare, mukozit, alopesi, hipokalemi vb nedenler gibi hem klinik hem de biyokimyasal olabilir.

Her kemoterapi ajanının vücuttaki etki ve vücuttan uzaklaştırma mekanizması farklı olabileceği gibi benzer de olabilir. Kemoterapi ajanının vücutta etki mekanizması ve itrahi sırasında bir çok enzim görev almaktadır. Etki ve itrahın istenilen düzeyde olabilmesi için bu enzimlerin optimal ve sağlıklı şekilde görev yapması gerekmektedir. Bu enzimlerin herhangi bir bozukluğunda veya eksikliğinde kemoterapi ajani yeterli ve istenilen düzeyde etki etmeyebilir. Bazen bu enzimlerde gen polimorfizmleri olabiliyor ve dolayısı ile enzim yeterince etki gösteremediğinden kemoterapi ajanının etki ve itrah mekanizmasında problemler yaşanabiliyor. Bu gen polimorfizmleri genelde SNP(tek gen mutasyonu) şeklinde oluyor ve genel itibarı ile SNP'ler en sık görülen gen polimorfizmi şeklidir (67).

Gastrointestinal kanser kemoterapi tedavilerinde kullanılan bir ajan olan 5-FU'in itrahi büyük oranda karaciğerde gerçekleşir ve yaklaşık %80'i vücuttan atılır (7). İtrahında görev alan en önemli enzim Dihidropirimidin dehidrogenaz olup bu enzimin herhangi bir bozukluk, eksikliğinde veya gen polimorfizm durumlarında 5-FU'nun %80'inden çok azı metabolize olur ve vücutta kalan miktarı ve etkin kısmı daha fazla olur. İşte bu nedenden dolayı 5-FU'nun yan etkileri de daha fazla görülme ihtimali doğar. Bu yan etkiler bazen ölümcül düzeyde olabilir.

Tüm bu bilgilerin ışığında yaptığımız çalışmada 5-FU alan tüm hastalarda kemoterapi

öncesi ve sonrası hemogram, biyokimya ve klinik değerlendirme ve karşılaştırma yapıldı. Ayrıca hastalarda bir tüp hemogram Dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizminin olup olmadığını tespit etmek amacı ile alındı. Yan etkiler bazında sonuçlar değerlendirilip kayıt altına alındı. Dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi tespit edilen hastalar ile 5-FU 'ya bağlı yan etki gelişen hastalar karşılaştırıldı, ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda 50 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların 22'si kadın (%43), 28'i erkekti (%56). Cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.78±21,80 iken kadın bireylerin yaş ortalaması 49.59±14,30'du. cinsiyetler arasında yaş ortalaması olmasına rağmen anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların 23'ü (%46) kolon adenokanser tanılı, 10'u (%20) rektum adenokanser tanılı, 10'u (%20) mide adenokanser tanılı, 4'ü (%8) pankreas adenokanser tanılı, 2'si (%4) larinx adenokanser tanılı, 1'i (%2) primeri bilinmeyen metastatik kanser tanılıydı.

Gross E ve arkadaşlarının yaptığı "Kanser Hastalarında Yaygın Bir Dihidropirimidin Dehidrojenaz Gen Polimorfizminin Floropirimidine Bağlı Toksikite İle Güçlü İlişkisi" adlı çalışmada floroprimidinli kemoterapi rejimi tedavisine iyi cevap veren 89 ve kötü cevap veren 39 hasta ile bu hastalarda DPYP gen polimorfizmi araştırılıp değerlendirilmiş ve karşılaştırılmış. Floropirimidin tedavi rejimi alan 39 hastada gelişen 3. ve 4. derece toksisite ile DPYP gen polimorfizmine sahip hastalar arasında güçlü bir ilişki belirlenmiş. Diğer 89 hastada ise anlamlı bir yan etki görülmemiş. Genellikle nötropeni, trombopeni, mukozit, ishal, bulantı ve kusma, nörotoksikite, kardiyak toksisite, alopesi ve el-ayak sendromu gibi 5-FU tedavisi ile ilişkili yan etkiler incelenmiş. Bu çalışmada varılan sonuç; en azından belirgin tümör tiplerinde, yaygın bir DPYD polimorfizminin floropirimidin ile ilişkili ilaç yan etkilerinin ortaya çıkmasına güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu dair güçlü kanıtlar göstermektedir. Bu varyantın taşıyıcıları, floropirimidin ilacının veya alternatif tedavilerin bireysel doz ayarından faydalanabilir önerisinde bulunmuş (74). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar çıktı ancak çalışmamızda yan etkiler daha dar kapsamlı alındı. Nörotoksikite ve el-ayak sendromu sorgulanmadı ve grade 3, 4 alopesi hiçbir hastada görülmediğinden çalışmadan çıkarıldı.

Nahid NA ve arkadaşlarının 2018 yılında kolorektal kanser tedavisi amacıyla 5-FU alan 161 hastanın katıldığı bir çalışmada gelişen toksisiteler ile DPYD gen polimorfizmi ilişkisini araştırmış, bu amaç ile hastaların kanından gen polimorfizmi bakılmış ve diyare, nötropeni, mukozit gibi grade 3-4 yan etki gelişen hastalar ile karşılaştırmış ve sonuç olarak gelişen

toksisitelerin bu gen polimorfizmi ile açıklanabileceğinin ileri sürmüştür (75). Çalışmamıza benzer sonuçlara ulaşıldı ancak bu çalışmada sadece kororektal kanser hastalar dahil edilmişken biz çalışmamıza 5-FU tedavisi alan tüm gastrointestinal kanser tanılı hastaları dahil ettik.

Schwab M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya kanser tedavisi nedeni ile 5-FU alan 683 hasta dahil edilmiş. Hastalarda gelişen toksisitenin gen polimorfizmleri ile ilişkisini araştırmak amacı ile hastalardan alınan kanlarda DPYD, TYMS ve MTHFR gen polimorfizmleri araştırılmış. Hastaların %16.1'inde yan grade 3 ve 4 yan etki gelişmiş. DPYD gen polimorfizmi olan hastalarda daha çok mukozit ve lökopeni gelişmişken TYMS gen polimorfizmi olan hastalarda daha çok diyare yan etkisi gelişmiş. Bu çalışmada cinsiyet ve DPYD arasında önceden tanınmayan önemli bir etkileşim bulundu, bu da erkek hastalarda %41.8 toksisite oranını görülmüş, kadın hastalarda ancak sadece %1.33'ünde görülmüş (76). 5-FU metabolizmasında DPYD, TYMS ve MTHFR görev alır ancak bizim çalışmamızda sadece 5-FU katabolizmasında görev alan DYPD enzimi ve bu enzimdeki gen polimorfizmi değerlendirilmeye alındı.

Çalışmamızda; 5-FU tedavisi alan veya alması planlanan gastrointestinal kanser tanılı hastalarda dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmini ve bu polimorfizm ile 5-FU toksisitesi ile ilişkisini araştırdık. Çalışmada dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi (DPYD) ve hastalarda gelişen anemi, nötropeni, trombositopeni, ishal, bulantı gibi parametreler bakıldı. DPYD geninde polimorfizm araştırmak amacıyla 4 bölgeye bakıldı. Bu 4 bölgede homozigot ve heterozigot mutantlar tespit edildi. Daha sonra her bölgelere ayrı ayrı bakıldı ve gelişen toksisiteler ile karşılaştırıldı.

Buna göre

1. Bölgede 38 (%76) hastada homozigot (AA) mutasyon gelişmişti, 1 hastada (%2) heterozigot (TA) mutasyon gelişmişti. 11 hastada (%22) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (TT) yani normaldi. Karşılaştırma yapıldığında klinik olarak toksitenin belirteci olan ishal, nötropeni anemi ve trombositopeninin genel olarak görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Daha önceki literatür çakılmaları ile benzer sonuçlar çıktı.

2. bölgede 1 (%2) hastada homozigot (CC) mutasyon gelişmişti, 3 hastada (%6) heterozigot (AC) mutasyon gelişmişti. 46 hastada (%92) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (AA) yani normaldi. Gen polimorfizmi gelişen 4 hastanın dördünde de ishal, bulantı, anemi ve

nötropeni vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Daha önceli çalışmalara göre istatistiksel olarak daha yüksek anlamlı çıktı.

3. bölgede 5 (%10) hastada homozigot (TT) mutasyon gelişmişti, 19 hastada (%38) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (%52) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi. Bu bölgede gen polimorfizmi pozitif olan hastalarda aynı toksisitelerin görülme oranı istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Yine aynı şekilde

4. Bölge için gen polimorfizmi araştırıldı ve 24 hastada (%48) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (%52) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi.

Çalışmamızda diyare, bulantı, nötropeni, trombositopeni anemi gibi yan etkiler değerlendirmeye alındı. Ancak 5-FU'un bilinen mukozit, el-ayak sendromu, alopesi gibi yan etkileri görülmedğinden değerlendirme dışı bırakıldı. Bu konuda daha fazla hasta sayısına ve çok merkeze ihtiyaç vardır.

Aynı toksisiteler ile ilişkisine bakıldı ve gelişen toksisiteler ile gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ve önceki literatür çalışmaları ile uyumluydu.

## 6. SONUÇ

Gastrointestinal kanser tanısı nedeni ile 5-FU tedavi protokolü uygulanan hastalarda gelişen diyare, bulantı, anemi, trombositopeni ve nütropeni grade 3, 4 yan etkilerin bu hastalardaki dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edildi. Literatüre baktığımızda genellikle benzer sonuçların elde edildiğini görmekteyiz. Ancak yine de bu konuda kesin sonuçlara varmak için çok merkezi, uzun süreli, daha çok hasta ile yapılmasına ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Garcia M, Jemal A, Ward E, Center M, Hao Y, Siegel R, Thun M. Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American cancer society, 2007; 1: 52-3.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018; 68: 394-424
3. Song H, Wang L, Liu H-L, Wu X-B, Wang H-S, Liu Z-H, Li Y, Diao D-C, Chen HL, Peng J-S. Tissue metabolomic fingerprinting reveals metabolic disorders associated with human gastric cancer morbidity. *Oncology Reports*, 2011; 26: 431- 8.
4. Laccourreye, O, Veivers, D, Bassot, V, et al. Analysis of local recurrence in patients with selected T1-3N0M0 squamous cell carcinoma of the true vocal cord managed with a platinum-based chemotherapy-alone regimen for cure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:315-6.
5. Action and clinical Longley, Daniel B., D. Paul Harkin, and Patrick G. Johnston. "5-fluorouracil: mechanisms of strategies." *Nature reviews cancer* 3.5 2003; 330-1.
6. Diasio, Robert B., and Barry E. Harris. "Clinical pharmacology of 5-fluorouracil." *Clinical pharmacokinetics* 16.4 1989; 215-37.
7. Heggie, Glen D., et al. "Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile." *Cancer research* 47.8, 1987; 2203-6.
8. Van Kuilenburg, André BP. "Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil." *European journal of cancer* 40.7, 2004; 939-50.
9. Wei, Xiaoxiong, et al. "Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity." *The Journal of clinical investigation* 98.3, 1996; 610-5
10. Topal, Şeminur. "Enzimler, Mikrobiyolojik Yolla Enzim Üretimi ve Bu Teknolojide Rennin'nin Yeri." *GIDA/THE JOURNAL OF FOOD* 10.1, 1985;
11. Sıtkı ÖZTAŞ, <sup>a</sup>Davut GÜL, <sup>b</sup>Abdulgani TATAR<sup>aa</sup>Tıbbi Genetik AD, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM <sup>b</sup>Tıbbi Genetik AD, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ANKARA,
12. Morel, Alain, et al. "Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance." *Molecular cancer therapeutics* 5.11 2006; 2895-904.
13. Van Kuilenburg, André BP. "Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil." *European journal of cancer* 40.7 2004; 939-50.

14. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:99-100.
15. Frei E 3rd, Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980; 69:585-6.
16. Denli AM, Tops BB. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex *Nature*, 2004;432(7014):231-5.
17. Dalay N.(çeviren) *Kanser. İçinde Sakızlı M, Atabey N, Türkçe çeviri editörü. Hücre Moleküler Yaklaşım/Geoffey M. Cooper - Robert E. Hausman. 3rd ed. İzmir: Tıp Kitap Evi; 2006; 631-71.*
18. Fışkın K.(çeviren) *Kanser ve Genetik. İçinde Öner C, Türkçe çeviri editörü. Genetik Kavramları/William S. Klug-Michael R. Cummings, 2nd ed. Ankara: Palme; 2000; 635-57.*
19. Özkan A. *Pediyatrik Onkoloji. İstanbul: Nobel tıp kitapevi; 2009; 21:230-34*
20. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Baron MG. Classification of anticancer drugs- a new system based on therapeutic drugs. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6): 515-23.
21. Aly MS, Khaled HM. Detection of C-erb B2 gene amplification in bilharzial associated bladder cancer using fluorescence in situ hybridization *Urol Oncol* 2004; 22: 448-52.
22. Kleinsmith, L.J. *Principles of Cancer Biology. Benjamin Cummings, Michigan 2006;*
23. Emerk K. *Kanser Biyokimyası. İçinde: Onat T, Emerk K, Sözman EY, editörler. İnsan Biyokimyası Ankara: Palme; 2002;569-75.*
24. Beckerman R, Prives C. Transcriptional regulation by p53. Review. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: 935-6.
25. Khalili K, Raab-Traub N. Cancer viruses. *Oncogene Rev.* 2003; 22:609-39.
26. İşlekel H. çeviren *Biyosinyal iletimi İçinde Kılıç N, çeviri editörü. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri Ankara: Palme; 2005;437-83.*
27. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Neoplazi. İçinde Uğur Çevikbaş, çeviri editörü. Robbins Temel Patoloji, 8th ed. İstanbul: Nobel; 2007;173-225.*
28. Sherr CJ. Growth factor-regulated G1 cyclins *Stem Cells* 1994; 12: 47-55.
29. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, Pagano M, Draetta G. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev* 1993; 7: 812-21.
30. Garrett MD. Cell cycle control and cancer. *Current Sci* 2001; **81**: 515-22.
31. Çoğulu Ö, Alpman A, Durmaz B, Özkınaya F. The molecular mechanisms of mitosis and meiosis: review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 725-37.
32. Yardım N, Mollahaliloğlu S, Bora BaÇara B. *Türkiyede Kanser Durumu ve Uluslararası*

- Göstergeler İle Uyumun Değerlendirilmesi. İçinde: Türkiye’de Kanser Kontrolü. Eds. Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Koza Matbaacılık, Ankara, 2009; 51-63.
33. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/8635,kanser-istatistikleridocx.docx?0>. Web.
34. A baykan A zorluoğlu E geçim C terzi. Kolon ve Rektum kanserleri: türk kolon ve rectum cerrahisi derneği.2010; 15-6.
35. <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=34635>
36. Watters JW, McLeod HL. Cancer pharmacogeomics: current and future applications. *Biochimica Biophysica Acta* 2003; 1603: 99-111.
37. Prof. Dr. Kaan Oysul Medica International Ankara Hastanesi Cyberknife Radyocerrahi ve İleri Radyoterapi Teknolojileri Merkezi
38. <https://hsgm.saglik.gov.tr> › Kanser Tedavisi Nelerdir › Kanser Tedavisi Nelerdir
39. Uğurluer, Gamze, et al. "Erkek meme kanserleri." *Van Tıp Dergisi* 16.1 2009; 1-5.
40. Can, G. "Meme kanseri tanısı ile radyoterapi, kemoterapi hormonoterapi alan hastalarda cinsellik. 2." *Uluslararası-9. Ulusal Hemşirelik Kongresi Kadın ve Erkek Cinsel Sağlığı Kursu, Antalya: Türkiye (2003): 105-17.*
41. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2017; 2(1): 21-23
42. Baykara, Onur. "**Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar.**" *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 5.3 2016; 154-65.
43. Corrie PG. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine* 2008;36(1):24-8.
44. LePage GA. Purine antagonists. In: Becker FF, editor. *Cancer – A Comprehensive Treatise: Chemotherapy*, vol. 5. New York: Plenum Press (Springer); 1977;
45. Chabner BA, Myers CE. Antimetabolites. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, vol 1. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1989; 350-67.
46. Lind MJ. Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine* 2011;39(12):711-6.
47. Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev* 2009;109(7):2880-93.
48. TEMEL, Mustafa Kemal. "Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi." *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi* 30.1 2015;
49. Kalemci, Serdar, Çağdaş Can, and Hamdi Sözen. "Kemoterapötik Ajanlara Bağlı Oluşan Akciğer Hasarı." *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni* 52.4 2014;
50. Çakur, Binali, Araş Gör Dt Özkan Miloğlu, and Abubekir Harorli. "**Radyoterapi Ve Kemoterapi Gören Hastalarda Oral Bakım.**" *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği*



Fakültesi Dergisi 2006.3 2006; 50-5.

51. Milles SS, Muggia AL, Spiro HM. Colonic histological changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1962; 43:391.
52. Ikuno N, Soda H, Watanabe M, Oka M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1876-7.
53. Grem JL. 5-Fluoropyrimidines. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001; 185-6.
54. Chu E, Allegra CJ. The role of thymidylate synthase as an RNA binding protein. *BioEssays* 1996; 18:191-2.
55. Longley D, Harkin P, Johnston P. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical Strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330-1.
56. Sotos GA, Grogan L, Allegra CJ. Preclinical and clinical aspects of biomodulation of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rev* 1994; 20: 11-2.
57. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. For the advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10: 896-7.
58. Chu E, Allegra CJ. The role of thymidylate synthase as an RNA binding protein. *BioEssays* 1996; 18: 191-2.
59. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, et al. 53-Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993; 74: 957-8.
60. Houghton JA, Harwood FG, Tillman DM. Thymineless death in colon carcinoma cells is mediated via Fas signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 8144-5.
61. Diasio RB, Lu ZH. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2239-40.
62. DiPaolo A, Danesi R, Falcone A, et al. Relationship between 5-fluorouracil disposition, Toxicity, and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12:1301-2.
63. Xiong BH, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014; 32:272-3.
64. Mertz HR, Beck CK, Dixon W, et al. Validation of a new measure of diarrhea. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1873-4.
65. Kemeny N, Fata F. Hepatic-arterial chemotherapy. *Lancet Oncol* 2001;2: 418-9.

65. Vargo CA, Blazer M, Reardon J, Gulati M, Bekaii-Saab T. Successful Completion of Adjuvant Chemotherapy in a Patient With Colon Cancer Experiencing 5-Fluorouracil-Induced Cardiac Vasospasm. *Clin Colorectal Cancer* 10 Nov 2015; 15:33-5.
66. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
67. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet* 2003; 33: 518-21.
68. Cariou A, Chiche JD, Charpentier J, Dhainaut JF, Mira JP. The era of genomics: Impact on sepsis clinical trial design. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): 341-8.
69. Karakurt, Özlem, and Mehmet MELLİ. "Antineoplastik Kemoterapinin Bireyselleştirilmesi ve Farmakogenetik"
70. Tuková, Jana, et al. "677TT genotype is associated with elevated risk of methotrexate (MTX) toxicity in juvenile idiopathic arthritis: treatment outcome, erythrocyte concentrations of MTX and folates, and MTHFR polymorphisms." *The Journal of rheumatology* 37.10 2010; 2180-6.
71. L. K. Teh, S. Hamzah, H. Hashim et al., "Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients," *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013; 35(5): 624–30,
72. J. Ciccolini, E. Gross, L. Dahan, B. Lacarelle, and C. Mercier, "Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope?" *Clinical Colorectal Cancer*, 2010; 9(4): 224–8.
73. 2014 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: 2014;
74. Gross E, Busse B, Riemenschneider M, Neubauer S, Seck K, Klein HG, Kiechle "M, Lordick F, Meindl A. "Strong association of a common dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism with fluoropyrimidine-related toxicity in cancer patients." 2008;3(12): 4003-4.
75. Nahid NA<sup>1</sup>, Apu MNH<sup>1</sup>, Islam MR<sup>1</sup>, Shabnaz S<sup>1</sup>, Chowdhury SM<sup>1</sup>, Ahmed MU<sup>1</sup>, Nahar Z<sup>2</sup>, Islam MS<sup>1</sup>, Islam MS<sup>3</sup>, Hasnat A<sup>1</sup>. "DPYD\*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer." 2018 Jan;81(1):119-29.
76. Schwab M<sup>1</sup>, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Bliedernicht J, Fischer J, Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M; German 5-FU Toxicity Study Group. "Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe

toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group.” 2008  
May 1;26(13):2131-8.



## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ</b> <b>Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	: 11.03.2019
<b>OTURUM</b>	: 03
<b>SAAT</b>	: 13:00

<b>HRÜ/19.03.48</b>	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Çiğdem CINDOĞLU'nun yürütücüsü olduğu "<b>Dihidropirimidin Dehidrogenaz Gen Polimorfizminin Kanserli Hastalarda Verilen 5-Fluorourasil Kemoterapi Ajanı Sonrası Gelişen Toksisiteler İle İlişkisi</b>" başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine;</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> <b>ASLI GİBİDİR</b> <b>Prof. Dr. Zehra YILMAZ</b> <b>Etik Kurul Başkanı</b></p>
---------------------	---

**Ek-2: Turnittin Raporu**





T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

### TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

#### Öğrencinin

T.C. : 16186919708

Adı, Soyadı : Tahsim YÜKSEL

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları

Tezin Adı : Dihidropirimidin Dehidrogenaz Gen Polimorfizminin 5-Fluorourasil Kemaoterapi Ajanı Alan Kanser Tanılı Hastalarda Gelişebilecek Toksisiteler İle İlişkisi

### MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen “**Dihidropirimidin Dehidrogenaz Gen Polimorfizmini 5-Fluorourasil Kemaoterapi Ajanı Alan Kanser Tanılı Hastalarda Gelişebilecek Toksisiteler İle İlişkisi**” çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 60 sayfalık kısmına ilişkin, 11/07/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından “TURNITIN” adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %24’tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 17.07.2019...

#### Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Dr. Tahsim YÜKSEL

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 17.07.2019...

#### Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25’ten yüksek olmamalıdır.

## Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 11-Tem-2019 15:56 +03  
 NUMARA: 1151000438  
 Kelime Sayısı: 7609  
 Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi  
**%24**

**Kaynağa göre Benzerlik**  
 İnternet Sources: %22  
 Yayınlar: %2  
 Öğrenci Ödevleri: %8

**DİHİDROPİRİMİDİN DEHİDROGENAZ GEN  
 POLİMORFİZMİNİN 5-FLUOROURASİL  
 KEMOTERAPİ AJANI ALAN KANSER TANILI  
 HASTALARDA GELİŞEBİLECEK TOKSİSİTELER  
 İLE İLİŞKİSİ** Tahsım Yüksel tarafından

10% match (31-Ağu-2013 tarihli internet)

[http://istanbulsağlık.gov.tr/w/tez/pdf/ic\\_hast/dr\\_akin\\_ozturk.pdf](http://istanbulsağlık.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_akin_ozturk.pdf)

2% match (29-Oca-2019 tarihli internet)

<http://onkder.org/text.php?id=915>

2% match (11-Tem-2016 tarihli internet)

<https://www.scribd.com/doc/15617642/Farmasotik-Kimya-IV-Notlar%cc4%b1>

1% match (30-Mar-2019 tarihli internet)

[http://tibbirehabilitasyon2018.org/bilimsel\\_kitap/bilimsel\\_kitap.pdf](http://tibbirehabilitasyon2018.org/bilimsel_kitap/bilimsel_kitap.pdf)

1% match (12-Şub-2018 tarihli internet)

<http://derginark.gov.tr/search?arqz%5Bjournal.title%5D%5B%5D+%C4%B0stanbul-Bilim+%C2%9Cuniversitesi+Florence+Nightingale+Transplantasyon+Derisifon+art>

1% match (13-Haz-2019 tarihli internet)

<https://dergipark.org.tr/balikesirsbd/issue/38439/452626>

1% match (20-Haz-2016 tarihli internet)

<http://slidenavyen.biz.tr/slide/2866720/>

1% match (14-Kas-2018 tarihli internet)

<http://bilavism.gov.tr/5.gov.tr/5-14-17-1-2-pisim+gosp+trifoz+hum>

1% match (31-Oca-2019 tarihli internet)

[https://issuu.com/populersaglik/docs/populer\\_saglik\\_dergisi\\_sayi\\_63\\_201](https://issuu.com/populersaglik/docs/populer_saglik_dergisi_sayi_63_201)

1% match (15-Kas-2015 tarihli internet)

[http://www.researchgate.net/publication/269840531\\_Pharmaconutric\\_applications\\_and\\_biomimetic\\_approaches\\_in\\_cancer\\_treatment](http://www.researchgate.net/publication/269840531_Pharmaconutric_applications_and_biomimetic_approaches_in_cancer_treatment)

1% match (17-Kas-2018 tarihli internet)

<http://elifcesaglik.blogspot.com/2016/01/kanser-orani-artiyor-mu.html>

< 1% match (06-Kas-2014 tarihli internet)

[http://212.174.46.149/w/sb/per/belge/kemoterapi\\_yan\\_etki.pdf](http://212.174.46.149/w/sb/per/belge/kemoterapi_yan_etki.pdf)

< 1% match (20-Nis-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2016-04-20

< 1% match (04-Şub-2019 tarihli internet)

<http://www.marmaramedicaljournal.org/pdf/fulltext/37.pdf>

< 1% match (01-Mar-2019 tarihli internet)

[http://konuralptidergi.duzce.edu.tr/Dokumanlar/konuralptidergi/sayi8-3/02\\_KTD-2016-8-3.pdf](http://konuralptidergi.duzce.edu.tr/Dokumanlar/konuralptidergi/sayi8-3/02_KTD-2016-8-3.pdf)

< 1% match (09-May-2019 tarihli internet)

<http://www.dps.edu.tr>

< 1% match (18-Oca-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Eastern Mediterranean University on 2019-01-18

< 1% match (25-Mar-2019 tarihli internet)

<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/page/view.php?id=64771>

< 1% match (yayınlar)

KARAKURT, Özlem and MELLİ, Mehmet, "Antineoplastik kemoterapinin bireyselleştirilmesi ve farmakogenetik", Akademi Doktorlar Yayınevi, 2005.

< 1% match (23-Oca-2019 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Ankara University on 2019-01-23

< 1% match (05-May-2016 tarihli internet)

<http://www.slideshare.net/AhuTkz/mpf-sunusu>

< 1% match (29-May-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Yeditepe University on 2018-05-29

< 1% match (21-Eki-2015 tarihli internet)

<http://www.thefreelibrary.com/Serum+TNF-%5Balpha%5D%2c+IL-6+and+resistin+levels+in+chronic+plaque...>

< 1% match (29-Ara-2012 tarihli internet)

[http://www.yenitip.org/pdf/yenitip\\_29\\_2\\_yedidoğan\\_80\\_83.pdf](http://www.yenitip.org/pdf/yenitip_29_2_yedidoğan_80_83.pdf)

< 1% match (28-Haz-2017 tarihli internet)  
<https://www2.le.ac.uk/institution/fnpr/participants-pages/participant-posters/tim-ratray-poster>

< 1% match (14-Ara-2018 tarihli öğrenci ödevleri)  
 Submitted to Ercives Üniversitesi on 2018-12-14

< 1% match (23-Haz-2019 tarihli internet)  
<http://www.tujom.org/index.php/1/issue/download/5/26>

< 1% match (29-May-2018 tarihli öğrenci ödevleri)  
 Submitted to Okan Üniversitesi on 2018-05-29

< 1% match (03-Haz-2015 tarihli internet)  
<http://library.tu.edu.tr/tezer/6936.pdf>

< 1% match (04-Eki-2018 tarihli internet)  
<http://www.egitimposterleri.com/urun-kategori/fen-ve-teknoloji/page/2/>

< 1% match (yayınlar)  
 Ryuk Jin Ah, Go Ya Choi, Young Hwa Kim, Hye Wan Lee, Mi Young Lee, Jae Eun Choi, and Byung Seob Ko, "Application of Genetic Marker and Real-Time Polymerase Chain Reaction for Discrimination between Forsythia viridissima and forsythia suspensa", Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2010.

< 1% match (14-Eki-2015 tarihli internet)  
[http://www.researchgate.net/publication/273904530\\_Diz\\_osteoartrit\\_iddetinin\\_vryn\\_kinematik\\_parametreleri\\_zerine\\_etkileri](http://www.researchgate.net/publication/273904530_Diz_osteoartrit_iddetinin_vryn_kinematik_parametreleri_zerine_etkileri)

< 1% match (14-Haz-2015 tarihli internet)  
<http://www.scopemed.org/?mno=28557>

< 1% match (25-May-2016 tarihli öğrenci ödevleri)  
 Submitted to Yeditepe University on 2016-05-25

< 1% match (04-Nis-2016 tarihli öğrenci ödevleri)  
 Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi on 2016-04-04

< 1% match (16-Nis-2017 tarihli öğrenci ödevleri)  
 Submitted to Ercives Üniversitesi on 2017-04-16

< 1% match (yayınlar)  
 EKMEKÇİ, Abdullah, KÖNAC, Eco and ÖZEL, N.İ.İ. Gen polimorfizmi ve kansere etkileri", Marmara Üniversitesi, 2010.

**DİHDİPİRİMİNİN DEHİDROGENAZ GEN POLİMORFİZMİNİN 5-FLUOROURASİL KEMOTERAPİ AJANI ALAN KANSER TANILI HASTALARDA GELİŞEBİLECEK TOKSİSİTELER İLE İLİŞKİSİ 1. GİRİŞ ve AMAÇ** Vücudun temel yapıtaşı olan hücrelerin en önemli özelliği bölünüp çoğalabilmesidir. Bölünüp çoğalan hücreler dış veya iç sebepler nedeniyle değişime uğrayarak kontrolsüz bir şekilde büyüme ve yayılma gösterir. Bu durum kötü huylu tümör olarak karakterize edilen kanser oluşumu ile sonuçlanır (1). Dünyada çağın hastalığı olan kanser türleri coğrafi değişkenliğe bağlı olarak Uluslararası Kanser Araştırma Ajansları tarafından 2018 yılında bir durum raporu halinde sunulmuştur. Bu rapora göre **15,1 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kanser sebebiyle ölüm** olacağını ileri sürmüşlerdir. Kanser oluşumu birçok neden bağlı olabilir. Bunlar; kalıtsal mutasyonlar, radyasyon, yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları, metabolizmadan kaynaklanan hormanlara bağlı olduğu bilinmektedir. Bu faktörler hızla değişkenlik göstermektedir (1-3). Kanser tedavileri için bir çok seçenek mevcut. Bunlardan birisi de kemoterapi tedavisidir. Hemen hemen bütün kanser türlerinde kemoterapi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Kemoterapi başka tedaviler ile kombine de edilebilir, tek başına küratif olduğu alanlar da mevcuttur (4). Gastrointestinal kanser türlerinde de kemoterapi bir tedavi seçeneğidir. Ve bu kemoterapötik ajanlardan birisi de 5-fluorourasil (5-FU)'dir. 5-FU kolon, meme, gastrik adenokarsinom, pankreatik adenokarsinom, özefagus kanseri gibi GIS (gastrointestinal sistem) kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (5). Kanser hastalarına verilen kemoterapötik ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri, ilaç etkileşimleri birbirinden farklı olabilir. GIS kanserlerinde veya herhangi bir kanser tanılı hastaya tedavi amacı ile verilen 5-FU vücutta 2 şekilde etki yapar; 1) 5' monofosfata (FU-MP) dönüşüp Ribonükleik Asit sentezinde(RNA) urasil yerine geçer ve bu sentezi bloke eder (şekil 1)(6). 2) 5-fluordeoksiüridin 5' monofosfata(5-fdUMP) dönüşür ve gidip timidilat sentetaza bağlanır. Timidilat sentetaz(TS) timin sentezinde anahtar enzimdir. 5-fdUMP gidip bu enzime bağlanarak timin sentezini bozar ve Deoksiribonükleik Asit sentezinin(DNA) durdurur (şekil 1)(6). Kanser tedavisinde verilen kemoterapötik ajanların vücuttan uzaklaştırılması farklı şekillerde olabilir (karaciğer, böbrek...). Örneğin 5-FU'nin %7-20'si böbrek yolu ile neredeyse değişmeden atılır. Karaciğerden yaklaşık 'ni elemine edilir (7). 5-FU'nin karaciğerdeki eliminasyonunda Dihidropirimidin Dehidrogenaz enzimi görev alır (8). DPYD (Dihidropirimidin Dehidrogenaz) 5-FU kazabolizmasının %85'inden sorumlu olan hız belirleyici enzimdir. 5-FU'nin yaklaşık %1-3'ü de DNA ve RNA'nın anabolik yollarına girer ve bu oran toksik ve anti tümör etkilerden sorumludur. Bu yüzden bu %1-3'lük orandaki artışa neden olabilecek herhangi bir etki aynı zamanda 5-FU'nin vücuttaki yan etkilerinin artırarak ölümcül sonuçlara neden olabilir (9). DNA genlerden oluşur ve **genler, genom içindeki küçük DNA bölümleridir ve protein kodlarlar**. Hücrelerin bir çok yerinde bu proteinler sentez katılır. Enzimler de protein yapıdadır (10). Genler; adenin, guanin, timin, sitozin ve urasil denen nükleotidlerden oluşur (11). Bu nükleotidlerdeki herhangi bir nedene bağlı bir değişiklik olduğunda "gen polimorfizmi" meydana gelir. Timidilat sentetaz(TS) ve Dihidropirimidin Dehidrogenaz(DPYD) enziminin yapısına katılan proteinlerdeki genlerde oluşabilecek herhangi bir gen polimorfizmi 5-FU'nin vücuttaki metabolizmasına etki eder (12). Olası genetik polimorfizm nedeni 5-FU'nin vücuttaki yan etkiye bağlı toksisitesinde artmaya neden olur. Bu toksisite mukozit, bulantı, diare, alopesi, nötropeni, anemi, trombositopeni, el-ayak sendromu vs. şeklinde görülür (13). Birim zamanda verilen kemoterapi miktarı olarak tanımlanan doz yoğunluğu, teorik modellerde, in vitro ve klinik çalışmalarda sitotoksik kemoterapinin etkinliğinin önemli bir belirleyicisi olarak görülür (14,15). **Popülasyondaki irkların genetik farklılıklara göre yapılan ilacı sağaltım seçimi, ilaç yanıtındaki bu farklılığa çözüm bulamamıştır. Ancak çoğunlukla araştırmalar genetik, çevresel ve immün sistemin genetik varyasyon üzerindeki etkilerinin anlaşılmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu varyasyon üzerinde genetik faktörlerin %95 oranında etkili olduğu tespit edilmiştir. Hastanın ilacı kullanımı sonucunda verdiği yanıt birden fazla gen ve genin birbiriyle ilişkisiyle tespit edilmiştir.** **Hastanın gen düzeyindeki farklılıklar araştırılmaya başlanmış ve gen polimorfizminin yarattığı bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.** Yaptığımız çalışmada hastaların gen polimorfizmlerini tespit etmek amacı ile 1 tüp kan hemogram alınıp real time PCR yöntemi ile bakıldı. Ve hastanın klinik, biyokimyasal ve hemogram parametrelerine kemoterapi tedavisinden önce ve 10-14 gün sonra bakılıp karşılaştırıldı. Olası toksisite etkileri kayıt altına alındı. Bu sonuçlar gen polimorfizmi sonuçları ile karşılaştırılıp bu gen polimorfizminin uzamış toksisite ile olan olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2. GENEL BİLGİLER 2. 1. Karsinogenezin Sağlıklı bir hücre hangi bir nedenle hasara uğradığında apoptozis mekanizması ile ya yok edilir ya da tamir edilir. Apoptozis mekanizması intrinsek ve ekstrinsek yol olmak üzere iki şekilde gerçekleşir (Şekil-1). Ancak bazen hücre apoptozise gidemez ve malignite potansiyeline sahip bir hücreye dönüşür, bu olaya karsinogenezis denir (Şekil 2). Bu dönüşümde; hücrenin büyümesini, yaşamasını, hareket kabiliyetini, angiogenezini ve



< 1% match (28-Haz-2017 tarihli internet)

<https://www2.le.ac.uk/institution/fnpr/participants-pages/participant-posters/tim-ratray-poster>

< 1% match (14-Ara-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Ercives Üniversitesi on 2018-12-14

< 1% match (23-Haz-2019 tarihli internet)

<http://www.tujom.org/index.php/1/issue/download/5/26>

< 1% match (29-May-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Okan Üniversitesi on 2018-05-29

< 1% match (03-Haz-2015 tarihli internet)

<http://library.tu.edu.tr/teker/6936.pdf>

< 1% match (04-Eki-2018 tarihli internet)

<http://www.egitimposterleri.com/urun-kategori/fen-ve-teknoloji/page/2/>

< 1% match (yayınlar)

[Ryuk Jin Ah, Go Ya Choi, Young Hwa Kim, Hye Wan Lee, Mi Young Lee, Jae Eun Choi, and Byung Seob Ko, "Application of Genetic Marker and Real-Time Polymerase Chain Reaction for Discrimination between Forsythia viridissima and forsythia suspensa", Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2010.](#)

< 1% match (14-Eki-2015 tarihli internet)

[http://www.researchgate.net/publication/273904530\\_Diz\\_osteoartrit\\_iddetinin\\_vryn\\_kinematik\\_parametreleri\\_zerine\\_etkileri](http://www.researchgate.net/publication/273904530_Diz_osteoartrit_iddetinin_vryn_kinematik_parametreleri_zerine_etkileri)

< 1% match (14-Haz-2015 tarihli internet)

<http://www.scopemed.org/?mno=28557>

< 1% match (25-May-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Yeditepe University on 2016-05-25

< 1% match (04-Nis-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi on 2016-04-04

< 1% match (16-Nis-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Ercives Üniversitesi on 2017-04-16

< 1% match (yayınlar)

[EKMEKÇİ, Abdullah, KÖNAC, Eco and ÖZEL, N.İ.İsm. "Gen polimorfizmi ve kansere etkileri", Marmara Üniversitesi, 2010.](#)

**DİHDİROPİRİMİDİN DEHİDROGENAZ GEN POLİMORFİZMİNİN 5-FLUOROURASİL KEMOTERAPİ AJANI ALAN KANSER TANILI HASTALARDA GELİŞEBİLECEK TOKSİSİTELER İLE İLİŞKİSİ 1. GİRİŞ ve AMAÇ** Vücudun temel yapıtaşı olan hücrelerin en önemli özelliği bölünüp çoğalabilmesidir. Bölünüp çoğalan hücreler dış veya iç sebepler nedeniyle değişime uğrayarak kontrolsüz bir şekilde büyüme ve yayılma gösterir. Bu durum kötü huylu tümör olarak karakterize edilen kanser oluşumu ile sonuçlanır (1). Dünyada çağın hastalığı olan kanser türleri coğrafi değişkenliğe bağlı olarak Uluslararası Kanser Araştırma Ajansları tarafından 2018 yılında bir durum raporu halinde sunulmuştur. Bu rapora göre [15,1 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kanser sebebiyle ölüm](#) olacağını ileri sürmüşlerdir. Kanser oluşumu birçok neden bağlı olabilir. Bunlar; kalıtsal mutasyonlar, radyasyon, yaşam koşulları, beslenme alışkanlıkları, metabolizmadan kaynaklanan hormanlara bağlı olduğu bilinmektedir. Bu faktörler hızla değişkenlik göstermektedir (1-3). Kanser tedavileri için bir çok seçenek mevcuttur. Bunlardan birisi de kemoterapi tedavisidir. Hemen hemen bütün kanser türlerinde kemoterapi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Kemoterapi başka tedaviler ile kombine de edilebilir, tek başına küratif olduğu alanlar da mevcuttur (4). Gastrointestinal kanser türlerinde de kemoterapi bir tedavi seçeneğidir. Ve bu kemoterapötik ajanlardan birisi de 5-fluorourasil (5-FU)'dir. 5-FU kolon, meme, gastrik adenokarsinom, pankreatik adenokarsinom, özefagus kanseri gibi GIS (gastrointestinal sistem) kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (5). Kanser hastalarına verilen kemoterapötik ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri, ilaç etkileşimleri birbirinden farklı olabilir. GIS kanserlerinde veya herhangi bir kanser tanılı hastaya tedavi amacı ile verilen 5-FU vücutta 2 şekilde etki yapar; 1) 5' monofosfata (FU-MP) dönüşüp Ribonükleik Asit sentezinde(RNA) urasil yerine geçer ve bu sentezi bloke eder (şekil 1)(6). 2) 5-fluordeoksiüridin 5' monofosfata(5-fdUMP) dönüşür ve gidip timidilat sentetaza bağlanır. Timidilat sentetaz(TS) timin sentezinde anahtar enzimdir. 5-fdUMP gidip bu enzime bağlanarak timin sentezini bozar ve Deoksiribonükleik Asit sentezinin(DNA) durdurur (şekil 1)(6). Kanser tedavisinde verilen kemoterapötik ajanların vücuttan uzaklaştırılması farklı şekillerde olabilir (karaciğer, böbrek...). Örneğin 5-FU'nin %7-20'si böbrek yolu ile neredeyse değişmeden atılır. Karaciğerden yaklaşık 'ni elemine edilir (7). 5-FU'nin karaciğerdeki eliminasyonunda Dihidropirimidin Dehidrogenaz enzimi görev alır (8). DPYD (Dihidropirimidin Dehidrogenaz) 5-FU kazabolizmasının %85'inden sorumlu olan hız belirleyici enzimdir. 5-FU'nin yaklaşık %1-3'ü de DNA ve RNA'nın anabolik yollarına girer ve bu oran toksik ve anti tümör etkilerden sorumludur. Bu yüzden bu %1-3'lük orandaki artışa neden olabilecek herhangi bir etki aynı zamanda 5-FU'nin vücuttaki yan etkilerinin artırarak ölümcül sonuçlara neden olabilir (9). DNA genlerden oluşur ve [genler, genom içindeki küçük DNA bölümleridir ve protein kodlarlar](#). Hücrelerin bir çok yerinde bu proteinler sentez katılır. Enzimler de protein yapıdadır (10). Genler; adenin, guanin, timin, sitozin ve urasil denen nükleotidlerden oluşur (11). Bu nükleotidlerdeki herhangi bir nedene bağlı bir değişiklik olduğunda "gen polimorfizmi" meydana gelir. Timidilat sentetaz(TS) ve Dihidropirimidin Dehidrogenaz(DPYD) enziminin yapısına katılan proteinlerdeki genlerde oluşabilecek herhangi bir gen polimorfizmi 5-FU'nin vücuttaki metabolizmasına etki eder (12). Olası genetik polimorfizm nedeni 5-FU'nin vücuttaki yan etkiye bağlı toksisitesinde artmaya neden olur. Bu toksisite mukozit, bulantı, diare, alopeci, nötropeni, anemi, trombositopeni, el-ayak sendromu vs. şeklinde görülür (13). Birim zamanda verilen kemoterapi miktarı olarak tanımlanan doz yoğunluğu, teorik modellerde, in vitro ve klinik çalışmalarda sitotoksik kemoterapinin etkinliğinin önemli bir belirleyicisi olarak görülür (14,15). [Popülasyondaki irkların genetik farklılıklara göre yapılan ilacı sağaltım seçimi, ilaç yanıtındaki bu farklılığa çözüm bulamamıştır. Ancak çoğunlukla araştırmalar genetik, çevresel ve immün sistemin genetik varyasyon üzerindeki etkilerinin anlaşılmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu varyasyon üzerinde genetik faktörlerin %95 oranında etkili olduğu tespit edilmiştir. Hastanın ilacı kullanımı sonucunda verdiği yanıt birden fazla gen ve gen ürününün rol aldığı için tespiti sonrası gen düzeyindeki farklılıklar araştırılmaya başlanmış ve gen polimorfizminin yarattığı bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışmada hastaların gen polimorfizmlerini tespit etmek amacı ile 1 tüp kan hemogram alınıp real time PCR yöntemi ile bakıldı. Ve hastanın klinik, biyokimyasal ve hemogram parametrelerine kemoterapi tedavisinden önce ve 10-14 gün sonra bakılıp karşılaştırıldı. Olası toksisite etkileri kayıt altına alındı. Bu sonuçlar gen polimorfizmi sonuçları ile karşılaştırılıp bu gen polimorfizminin uzamış toksisite ile olan olası ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.](#) 2. GENEL BİLGİLER 2. 1. Karsinogenezin Sağlıklı bir hücre hangi bir nedenle hasara uğradığında apoptozis mekanizması ile ya yok edilir ya da tamir edilir. Apoptozis mekanizması intrinsek ve ekstrinsek yol olmak üzere iki şekilde gerçekleşir (Şekil-1). Ancak bazen hücre apoptozise gidemez ve malignite potansiyeline sahip bir hücreye dönüşür, bu olaya karsinogenezis denir (Şekil 2). Bu dönüşümde; hücrenin büyümesini, yaşamasını, hareket kabiliyetini, angiogenezini ve

hücre döngüsünün kontrolünü düzenleyen moleküllerin salgılanmasının yanında bir dizi genetik ve epigenetik değişiklik rol oynar (16). Tamir edildi, normal hücre olarak devam etti DNA Intrensek yol hasarlı apoptozis hücre Ekstresek yol Hücre ölümü kanserleşme Şekil-1: DNA hasarlı hücrenin yolculuğu Kanser çeşitli etkenlerle oluşan gen hasarı sonucu, normal büyüme ve farklılaşmada görev alan mekanizmaların üzerindeki kontrolün kaybolması nedeniyle değişime uğramış bir hücrenin kontrolsüz ve sınırsız çoğalması sonucu oluşan hastalaktır. Herhangi bir tümör oluşumu için genetik hasara maruz kalmış ve anormal çoğalmaya başlamış sadece bir hücre bile kanser oluşması için yeterlidir (17). Kanser oluşumu için tek bir genin mutasyonu yeterli olmaz. Birçok kanser türü uzun yıllar boyunca biriken çok sayıda mutasyon sonucu gelişmektedir (18). Karsinogenezde ilk basamağı oluşturan genetik hasar kalıtsal olabileceği gibi, çevresel etkenler (kimyasal ajanlar, iyonize radyasyon, ultraviyole, virüsler vb.) nedeniyle sonradan edinilmiş de olabilir (Şekil 2). Şekil-2: Karsinogenez etyolojisi ve progresyonu Hücre döngüsü ve DNA hasarının öneminde görevli proteinleri kodlayan bazı kritik genlerdeki kalıtsal veya edinsel değişimler kansere neden olabilir. Bunlar dört başlıkta toplanabilir (19). A- Protoonkogenler B- Tümör baskılayıcı genler C- DNA onarım genleri D- Apoptozisi düzenleyen genler. 2.1.1. Protoonkogenler Protoonkogenler hücrelerin normal büyüme ve farklılaşmasında görev alan büyüme faktörleri ile bu büyüme faktörlerinin sinyal iletiminde yer alan proteinleri kodlayan genlerdir. Bu genler bazı mekanizmalar sonucunda (mutasyon, amplifikasyon, kromozomal translokasyon gibi) değişime uğrayarak karsojenik bir form olan onkogenlere dönüşürler. Onkogenler hücrenin malign transformasyonuna yol açan proteinlerin sentezinden sorumlu genlerdir. Protoonkogenlerin onkogenlere dönüşümü sonucunda büyüme faktörlerinin üretimi artar ve hücre bölünmesi üzerindeki kontrol kaybolur. Daha sonra hücre membranında dışarıya faktörleri uyarısı ile başlatılan nükleusa ulaşan sinyal ileti sistemi kontrolsüz uyarılır, böylece nükleusta transkripsiyon faktörlerinin sentezi artar ve hücre kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam etmektedir (19). Protoonkogenlerin iki allelinde tek birinde mutasyon olması bile karsinogenezin başlaması için yeterlidir (18). Protoonkogenler mutasyonlar, kromozomal değişimler ve gen amplifikasyonları gibi olaylar sonucu onkogenlere dönüşürler. 2.1.1.1. Mutasyonlar DNA üzerindeki sadece bir bazın değişmesi, eksilmesi veya baz eklenmesi ile ortaya çıkan nokta mutasyonları en sık görülen değişim türüdür. En çok bilinen örneği RAS protoonkogeninin nokta mutasyon sonucu ras onkogenine dönüşmesidir (20). 2.1.1.2. Kromozomal Değişimler Kromozomal translokasyonlar veya delesyonlar (kayıp, silinme) nedeni ile kromozom yapısının yeniden düzenlenmesiyle oluşur. Kronik Myeloid Lösemi'de Philadelphia kromozomunda 9. ve 22. kromozomların karşılıklı yer değiştirmesi örnek verilebilir (19). 2.1.1.3. Gen Amplifikasyonları Bir genin çok sayıda kopyasının yapılması sonucu oluşur. Örnek; meme kanseri, mide kanseri ve mesane kanserlerinde erb-B2 geninin amplifiye olduğu saptanmıştır (21). 2.1.2. Tümör Baskılayıcı Genler Büyüme faktörlerinin oluşturdukları sinyaller gibi, büyüme baskılayıcı sinyaller de hücre dışından kaynaklanırlar. Büyüme baskılayıcı sinyaller hücre yüzey reseptörleri tarafından alınır, oradan da sitoplazmik sinyal ileti proteinleri ile nükleusa iletilir ve nükleusta bulunan çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktiviteleri bu etkiyle düzenlenir. Tümör baskılayıcı genler normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesini engelleyen genlerdir. Kanserde tümör baskılayıcı genler kaybedilmiş, susturulmuş veya inaktif edilmiş durumdadırlar (19). Kanser türlerinin çoğunun oluşumunda rolü olduğu bilinen p53, bu tümör baskılayıcı genlerden en fazla ön plana çıkan genidir (22). İlk tanımlanan tümör baskılayıcı gen Retinoblastoma (Rb) genidir (23). Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde etkili başka bir tümör baskılayıcı gen p53 genidir. Bu gen inaktivasyonu sonucunda kanser oluşmaktadır. İnsan tümörlerinin yaklaşık yarısında mutasyona uğramış p53 geni bulunmaktadır. Tümör oluşumu için p53 geninin her iki allelinin de mutasyona maruz kalmış olması gerekmektedir. İnaktif p53 geni içeren hücrelerin proliferasyon potansiyeli sınırsız bir şekilde artmaktadır. p53 geninin inaktivasyonu birçok kanser türü ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (24). Tümör süpresör genler ve protoonkogenler bir kaç koşulun birlikte ve paralel etkisiyle mutasyonlara maruz kalarak tümör oluşumuna neden olurlar. Bu nedenle de tümörlerin oluşumu uzun yıllar gerektiren bir süreç içerisinde gerçekleşir (25). 2.1.3. DNA Onarım Genleri DNA onarımından sorumlu genler, DNA hasarının önarımında ve genomik bütünlüğün sağlanmasında görev alır. DNA onarım genlerinin fonksiyonel kaybı protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere pek çok gende mutasyonların artmasına neden olmaktadır (19). 2.1.4. Apoptozisi Düzenleyen Genler Apoptozis fizyolojik bir mekanizmadır ve yaşamsal fonksiyonunu yitiren hücrelerin yok edilmesini sağlar. Apoptozis sürecinde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki defektler karsinogenezde kritik rol oynarlar. DNA üzerinde hasar oluştuğunda hasar hafif ise onarılabılır ancak hasar onarılamaz düzeyde ise hücre apoptozise yönlendirilir. Bu yolda p53 proteini görev yapar (19). 2.2. Hücre Döngüsü ve Kontrolü Hücrenin bölünme veya bölünmeme kararı organizma için son derece kritik öneme sahiptir. Hücre bölünmesini sınırlandıran kontrol edici mekanizmalar bozulduğunda, hücreler düzensiz ve kontrolsüz bölünmeye gider ve bu durum kanser ile sonuçlanır (26). Normal bir hücre döngüsü dört farklı evrede oluşur (27). G1 Fazı: Hücrenin fonksiyonları için gerekli sitoplazmik elementlerin ve RNA sentezinin yapıldığı evre. S Fazı: DNA sentezinin yapıldığı evredir. Nükleusta bulunan DNA miktarı iki katına çıkar. G2 Fazı: Bu fazda yeni proteinler sentezlenir. Hücre büyüklüğü bu fazda yaklaşık iki katına çıkar. Bu evrede DNA sentezi olmaz. M Fazı: Bu evrede ana nükleer kılıf çatlar, eş kromozomlar hücrenin karşı zit kutuplarına çekilir, sitokineze birlikte iki yavru hücre oluşur. G1, S ve G2 fazları hep birlikte hücre döngüsünün interfaz bölümünü oluşturur (27). Hücre döngüsünün kontrol noktaları hücre dışı büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Büyüme faktörlerinin yokluğunda hücreler bu kontrol noktalarını geçemez (28). G1 fazından S fazına B geçişte CDK6, CDK4, CDK2, siklin-E ve siklin-D görev alır. Özellikle CDK4, CDK2, CDK 6' nın siklin-D1, siklin-D2 ve siklin-D3 ile oluşturduğu bileşik G1 fazının sınırlanma noktasında çok önemli role sahiptir. D tipi siklinlerin spesifik antikorlar ile bloke edilmesi hücrenin S fazına geçişini engellerken, D tipi siklinlerin aşırı ekspresyonu ise hücrenin G1 fazından S fazına geçişini hızlandırır (29). Hücreye büyüme sinyallerinin ulaşmaması durumunda, hücreler S fazına geçemez ve G0 fazında kalırlar (30). Hücre proliferasyonu sadece büyüme faktörlerince değil aynı zamanda hücre döngüsünü engelleyen sinyaller tarafından da düzenlenir. DNA'ya hasarlı uğratan etkenler hücre döngüsünü durdurur ve hasar tamir edilmeye çalışılır, tamir edilemeyen hücre apoptozise uğratılır (31). G1 S M G2 profaz Mitotik evre Şekil-3: hücre döngüsü 2.3. Kanserde Epidemiyolojisi Ve Tedavi Seçenekleri 2.3.1. Kanser epidemiyolojisi Kanser tüm dünyada ölümlerin en sık nedeni olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin yaklaşık 0'u önlenilebilmektedir. En sık görülen kanser türleri erkek ve kadında farklılık göstermektedir. Tüm dünyada kanser vakalarının artışına paralel olarak kanser ölümlerinin de artmaya devam edeceği ve 2030 yılında yaklaşık 12 milyon ölümün kanser nedeniyle olacağı ön görülmektedir (32). Kanser hem kendisi hem de neden olduğu komplikasyonlar nedeni ile hem maddi hem de manevi açıdan uzun süreli ciddi mücadele isteyen bir hastalıktır. Günümüzde her yıl yaklaşık 14 milyon kişinin yeni tanı aldığı kanser hastalığı, bu hızlı artış eğilimi devam ederse, 2040 yılında yaklaşık 22 milyon yeni vakanın ortaya çıkacağı öngörülmektedir (33). Kanser dünya çapında en sık görülen hastalıklardan ve 2018 de yaklaşık 9.6 milyon ölümlü sonuçlanmaktadır. En yaygın kanserler şunlardır: Akciğer (2.09 milyon vaka), Göğüs (2.09 milyon vaka), Kolorektal (1.80 milyon vaka), Prostat (1.28 milyon vaka), Cilt kanseri (melanom olmayan) (1.04 milyon vaka), Mide (1.03 milyon vaka) (grafik-1) (tablo-1). Akciğer kanseri, mide kanseri, kolorektal kanserler prostat kanseri, cilt kanseri mide kanseri diğer Grafik-1: 2018 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada görülen kanser vakaları Kanser çeşidi Görülen sayı Akciğer 2.09 milyon meme 2.09 milyon Kolorektal 1.80 milyon prostat 1.28 milyon Cilt 1.04 milyon mide 1.03 milyon diğer 0.27 milyon Tablo-1: 2018 dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyada görülen kanser vakaları sayısı Türkiye'de yılda 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmektedir. Bu da her günde 450 yeni kanser vakası anlamına gelmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanseridir. Kadınlar için ise en sık görülen kanser çeşidi meme kanseridir. Erkeklerde hala en yaygın sebebeyle ölüme sebep olan kanser, kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi meme kanseridir. (Grafik-2). Erkeklerde hem de kadınlarda hastalık (kolorektal) kanserleri en sık görülen kanser çeşidi olmaya başlamıştır. (Grafik-3) (33). Grafik-2: Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri) (33). Grafik-3: Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri) (33)https://dosyasip.saglik.gov.tr/Ekenti/8675\_kanser-istatistikleri.docx?0. Web. 3 Haziran 2018 tarihinde erişilmiştir). Türkiye, Cumhuriyet tarihi boyunca epidemiyolojik dönüşüm yaşamıştır. Sıklıkla görülen ve ölüme en çok neden olan hastalıklar önceleri enfeksiyon hastalıkları iken, bu durum zamanla enfeksiyon hastalıklarından kanserler ve kronik hastalıklara doğru bir kayma görülmüştür. 2015 yılı itibarıyla ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde kansere bağlı ölümlerin tüm ölümlerin yaklaşık civarını oluşturduğu görülmektedir (Grafik-1). Nazofarinks, bronş ve akciğerin malign tümörleri erkeklerde 20.388 kişi ile ölüme en fazla neden olurken, kadınlarda ise

**meme kanseri 3.853 kişi ile en fazla sayıda ölüme neden olmuştur** (33). Dünyada kansere bağlı ölümlerde kororektal kanserler önemli bir yer tutmaktadır (34). Ülkemizde 2020 ile 2030 yılları arasında kansere bağlı gerçekleşmesi beklenen ölüm sayıları erkekler için 2020 yılında 61.076 iken 2030 yılında 89.117 olarak öngörülmektedir. Kadınlarda ise kansere bağlı gerçekleşmesi beklenen ölüm sayıları 2020 yılı için 31.099 iken 2030 yılı için 39.094 olarak tahmin edilmektedir (32). Bu da kanserin çok önemli ve ciddi bir 13 toplu sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. 2.3.2. Kanser tedavisi seçenekleri Kanser hücrelerin kontrol dışı bölünmesi ve çoğalması ile gerçekleşen genetik ve çevresel koşulların da etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Bir hücrenin kanserleşmesinin bir çok nedeni olabilir; alkol, ilaçlar, RT, UV ışınları, virüsler gibi (35). Hasarlı hücre apoptoza yönlendirilip yok edilebilir ancak bazen bu gerçekleşemez ve yok edilemez. Hücre kontrolsüz çoğalıp tümör oluşturur. **Bilinen 100'den fazla kanser çeşidi olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart yaklaşımlar olmasına rağmen kanser, aynı zamanda bireysel bir hastalıktır.** Dünya üzerindeki hiçbir insanın DNA'sı birbirine benzer olmadığı için kişilerin benzer tedavilere farklı cevaplar vermez. Teknolojinin hızlı bir şekilde ilerlemesi ile birlikte günümüzde mevcut olan tedavilere ek olarak yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. **Standart olarak kabul edilen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlere ek olarak biyolojik ajanlar, hormonal, hedefe yönelik tedaviler ve gen terapiler giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır.** 2.3.2.1. Kemoterapi tedavisi Kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasını engellemek veya onları yok etmek için üretilen anti-kanser ilaçlarla yapılan tedaviye kemoterapi tedavisi denir. Örneğin 5-FU bir pirimidin analogudur. **Urasil halkasının 5. pozisyonunda bulunan hidrojen (H) atomunun yerine flor atomu bulunur. Genellikle solid tümörlerin (kolorektal (KRK), meme, over, pankreas, gastrik karsinomalar) tedavisinde kullanılır (36).** Kemoterapi tedavisinde hızla çoğalan kanser hücreleri hedef alınır. Bu sırada vücutta bulunan ve hızlı çoğalma potansiyeline sahip hücreler de bu sitotoksik ajanlardan etkilenebilir. 2.3.2.2. Radyoterapi tedavisi Radyoterapi 100 yıldan fazla bir süredir kanser tedavisinde etkili bir araç olarak kullanılmaktadır. Kanser tanısı konan hastaların % 60'ından fazlasına, tedavilerinin parçası olarak radyoterapi uygulanmaktadır. Bazı kanserler tek başına radyoterapi ile tedavi edilebilir de sıklıkla cerrahi ve/veya ilaç tedavisiyle kombine edilerek tedavi etkinliği artırılmaktadır (37). 14 2.3.2.3. Cerrahi tedavi Cerrahi, kanserli dokunun ameliyathane şartlarında vücuttan çıkarılmasıdır. Pek çok kanserde cerrahi tedavi hala ilk yöntem olarak kullanılır ve birçok kanserde cerrahi tedavi seçeneği ile kür sağlanabilir. Cerrahi aynı zamanda tanıyı doğrulamaya (biyopsi), kanseri evreleme, yan etkilerin ve ağrının azaltılmasında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kanserde bazı cerrahiler günümüzde özel klinik veya doktor ofislerinde, çoğu da hastanelerde uygulanmaktadır (38). 2.3.2.4. Hormonoterapi tedavisi Bir çok kanser türünde hormonoterapi uygulanmaktadır. Özellikle meme ve prostat kanserlerinde yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Bazen hormonoterapi tek başına bazen de diğer tedavi yöntemleri ile beraber kullanılmaktadır (39). 2.3.2.5. Hedefe yönelik tedaviler Spesifik bir molekül hedefleyerek tümör büyümesini durdurulması amaçlanarak uygulanan tedaviye hedefe yönelik tedavi denir. Amaç daha az yan etki daha fazla etki sağlayabilmektir. Birçok kanser çeşidinde kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanıldığı kanserler: Lenfoma, meme, gastrointestinal, akciğer kanserler (40). 2.3.2.6. İmmünoterapi tedavisi İmmünoterapi, hastanın kendi bağışıklık sistemine ait belli bölümlerin kanseri de içeren bir grup hastalıklarla mücadele için başvurulan bir tedavi biçimidir. **Amaç immün sisteme ait hücreleri harekete geçirerek ve kanser hücrelerini hedefleyerek onları yok etmelerini sağlamaktır. Çeşitli yollarla etkileyerek bu etkilemin ortaya çıkarılması. Monoklonal antikorlar, immün sistem kontrol edicileri, kanser aşılama bu yollarla etkileyen mekanizmalardandır.** Bu yollarla kanserde en sık kullanılan ve en yaygın alanı monoklonal antikorlardır. Bu alanda yapılan çalışmalar artmaktadır ve yeni hedefler olarak antijenlerin bulunması da kemoterapinin yerini immünoterapinin alacağı düşünülmektedir (41). 2.4. Antineoplastik ajanlar 2.4.1. Mitoz İnhibitörleri Bu grup içinde doğal kaynaklı bazı alkoloidler yer alır. **Kolşisin ve vinka alkoloidleri, hücrenin metafazında hücre çekirdeğinin bölünme fazına etki gösterirler.** Vinka alkoloidleri; vinblastine, vinkristin, vindesin (42). 2.4.2. Alkilyeji Ajanlar Alkilyeji ajanlar içerdikleri alkil grubu sayesinde DNA ile kovalent bağlar oluşturarak onunla reaksiyona girerek ve böylece DNA'ya hasar vererek hücre ölümünü tetikleyen kimyasallardır (43). 2.4.3. Antimetabolitler Antimetabolitler ya DNA sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek ya da DNA/RNA ile birleşerek hücre bölünmesini durdururlar. Başlıca antimetabolitler; 5-FU, Metotrexat (MTX), Trimetoprim, Tioguanin vb. **Folik asit, aminoasitler ile DNA/RNA yapısında yer alan pirimidin ve purinlerin sentezinde kofaktör rolündedir. Folik asit antagonistleri ile kanserli hücrelerde DNA/RNA ve protein sentezini inhibe etmek ve bu sitotoksik etki ile hücreyi öldürmek hedeflenmektedir.** Kanser kemoterapisinin tarihsel gelişiminde, antimetabolitler grubunda antifolatları benzer etki prensibine sahip antipürinler ve antiprimidinler izlemiştir. 20. yüzyılda çoğu kemoterapötik ajan tesadüfi gözlemler ya da kapsamlı taramalar sonucunda keşfedilmişse de, antipürinler ve antiprimidinler rasyonel argümanlarıyla geliştirilen istisnai kemoterapötiklerden olmuştur. **Hücrede DNA ve RNA'daki nükleotitlerin bileşenlerinden olan pirimidin ve purin nükleobazlarının, proliferasyon için diğer hücreler gibi kanser hücreleri tarafından da sentezlenmeleri zorunlu olduğundan, kanser tedavisinde purin ve pirimidin antagonistlerinden yararlanmak fikri mantıklı görülmüştür (44,45).** **Şekil-4: Antimetabolit kemoterapötiklerin etki mekanizması (Chemistry of Antibiotics and Related Drugs pp 95-108)** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk antiprimidin olan fluorourasil 1962 'de onaylanmıştır. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan antimetabolitler, alkilyeji ajanlar gibi geniş bir kategoridir ve bu altınıflarda birçok ilaç içermektedir: antifolatlar (metotrekstat, pemetrekset, raltitrekset), antipürinler (merkaptopurin, tioguanin), antiprimidinler (fluorourasil, sitarabin) (46, 47). 2.4.3.1. antifolatlar -Metotrekstat -Pemetrekset -Raltitrekset 2.4.3.2. Anriprimidinler -Merkaptopurin -Tioguanin 2.4.3.3. Antiprimidinler -Fluorourasil -Sitarabin 2.4.4. Sitotoksik Antibiyotikler Sitotoksik etki gösteren bazı antibiyotikler, toksik özellikleri nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılamamaktadır. **Sitotoksik özelliklerinin saptanmasından sonra bileşiklerin antikanser olarak kullanılabilirlikleri düşünülmüş ve aşağıdaki gruplar içindeki maddeler tedaviye sunulmuştur:** 1. Polipeptit antibiyotikler: Aktinomisin ve Bleomisin 2. Antrasiklin grubu antibiyotikler: Daunorubisin, zorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin ve aklorubisin ve 3. Antrakinin ve akrinin grubu antibiyotikler: Mitoksantron ve amsakrin 4. Mitomisin C (48). 2.4.5. Hormon ve hormon antagonistleri Hormonlara bağlı gelişen bazı kanserlerin tedavisinde kullanılır. **Aşında hormon ve antagonistlerinin sitotoksik etkileri yoktur. Bu tedavi daha çok prostat, meme ve uterusun korpüs karsinomlarında uygulanmaktadır. Tümör hücreleri normal hücreler gibi hormon reseptörlerine sahip oldukları için bu iki hücreyi birbirinden ayırmak mümkün değildir.** Örnek: antiöstrojenler, antiprogesteranlar... 2.4.6. Diğer sitotoksikler Asparajinaz ve retinoidler. 2.4.7. Radyoaktif izotipler Radyoaktif izotoplarla kanser tedavisi için tedavisinin yardımcı bir tedavi şeklidir. Doku bu yolla dışarıdan ışınlanmakta ve ışın kaynağı organizma içine taşınmaktadır. Röntgen ışını ile dışarıdan yapılan ışın tedavisindeki bütün yan etkiler bu tip ışınlamada da aynen orta yaşıktır. 2.4.8. Interferon Interferon tümör hücre gelişimini antiproliferatif olarak inhibe etmektedir. Bu etki mekanizması ile antiviral etki mekanizması yanında sitoplazma membrana özelliğini de değiştirir. 2.4.9. Tirozin kinaz inhibitörleri Imatinib mesylate, Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Gefitinib, Dasatinib, Vandetanib, lapatinib, Nilotinib... 2.5. Kemoterapötik ilaçların yan etkileri Yan etkiler kullanılan ilacın türüne, dozuna, hastalığın türüne ve hastaya göre değişir. En sık; bulantı, kusma, saç dökülmesi, yorgunluk görülür. Bunun yanı sıra mukozit, diare, myelosupresyon, el-ayak sendromu gibi lokal ve ya sistemik etkiler yapabilir (şekil 4). Yan etkilerin çoğu KT süresince olur ve tedavi bittiğinde kaybolur. En önemli yan etkilerinden biri de kemik iliği depresyonu. Kemik iliği depresyonunu bir çok ilaç yapar, yapmayan birkaç antineoplastik ajan var. Bunlar: Sisplatin, bleomisin, vinkristin ve asparajinazdır. Belomisin akciğer fibrozisine neden olur (49). Bu durum beraberinde enfeksiyaya yakınlığı da getirir. Trombositopeniye bağlı kanama da kemik iliği depresyonuna sekonder gelişen trombositopeni nedeni ile olur. Petesi, purpura, ekimoz şeklinde küçük kanamalar yapabildiği gibi hematom, GIS kanaması, beyin kanaması şeklinde majör kanamalara neden olabilir (50). 5-FU gibi bazı kemoterapötikler mukozit yapabilir. Mukozit, tüm GIS mukozasının ülserasyonu ve inflamasyonu ile karakterize hayatı tehdit edebilen inflamatuvar bir süreçtir. 5-FU ayrıca ciddi diareye neden olabilir. FU intestinal mukozada akut hasara yol açarak epitel kaybına neden olur (51). alopesi Baş dönmesi mukozit Bulantı-kusma Pulmoner fibrozis kardiyotoksikite diare nefrotoksikite myalji Enfeksiyonlara yakınlık; sistit.. El-ayak sendromu myelosupresyon Şekil-5: Kemoterapötiklerin başlıca yan etkileri Tablo-2 Kemoterapötiklerin yan etkileri Genel Lokal/bölgesel Bulantı, Kusma, Halsizlik Mukozit Yorgunluk, Kilo Kaybı El-ayak sendromu Anemi, Nötropeni Kardiyotoksikite Trombositopeni Böbrek yetmezliği Enfeksiyona yakınlık Diyare Kilo kaybı Akciğer fibrozisi Sistit 2.6. 5-Fluoropirimidinler Fluoropirimidinin türevi olan 5-FU Dr. Charles Heidelber tarafından 1957'de, sıçan hepatoma hücrelerinin urasili, normal sıçan intestinal mukozaya hücrelerine göre daha etkin kullandığına dair gözlemleri neticesinde sentezlenmiştir. Bu bulgu urasil metabolizmasının kanser kemoterapisinin için de

potansiyel hedef olabileceğini fikrini ortaya koymuştur. Günümüzde fluoropirimidinler, GIS maligniteler başta olmak üzere (mide, pankreas, özefagus, kolon, rektum ve HCC kanserleri) meme, baş-b boyun ve overyen kansinomaları gibi bir çok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. 5-FU'nun kimyasal yapısında pirimidin halkasındaki C5 pozisyonundaki hidrojen atomunun yerini flüorin atomu almıştır. Bir deoksiribonükleozid derivesi olan 5-fluoro-2- deoksüridinin (FdUR) ise normal ve tumoral dokulardaki hızlı yıkılımı nedeniyle klinik olarak kullanımı biraz kısıtlıdır. Bu nedenle FdUR sistemik olarak uygulanmaz ve kullanımı ancak hepatic arteriyel infüzyonlarla sınırlıdır. Oral prodrug fluoropirimidin analogları olan Tegafur ve 5-deoksiflurodin ise Asya'da başta kolorektal kanserler olmak üzere bir çok GIS malignitelerinde kullanılmaktadır (52). 2.6.1. 5-floropirimidinin etki mekanizması Başlangıçta inaktif olan 5-FU'nin etkisini gösterilebilmesi için hücre içinde aktive olması gerekir. 5-FU'nun hücre içine alınması kolaylaştırılmış urasil taşıma mekanizması ile olur. FdUR nükleozidi ise taşıma mekanizması için gerekli bir substrattır. Bu bileşikler, birkaç büyük moleküllü yolak üzerinden sitotoksik formlarına dönüşümlenmektedir. 5-FU, timidin kinaz (TS) enzimi tarafından FdUR'ye dönüştürülmektedir (şekil-3). FdUR'nin Timidilat Sentetaz enzimi tarafından fosforilasyonu sonucu aktif metabolit olan 5-fluoro-2- Deoksüridin monofosfat (FdUMP) meydana gelmektedir. FdUMP, redukte folat kofaktörü 5,10-Metilenhidrofolat varlığında, TS enzimi ile stabil kovalent kompleks oluşturur ve dUMP'den timidin -5- monofosfat dönüşümünü Timidilat Sentetaz enzimi katalize eder (53) (şekil- 5). TS'nin inhibisyonu, deoksitimidin trifosfatın (dTTP) tüketimine ve böylelikle DNA biosentez ve onarım engellemesine neden olur. 5-FU, fluorouridin monofosfata üridin fosforilaz ve üridin kinaz enzimleri tarafından metabolize olur. 5- fosforibozil -1- pirofosfat varlığında Orotik asit fosforibozil transferaz, 5-FU'yu direkt olarak fluorouridin monofosfata dönüştürür. Bu metabolit önce fluorouridin difosfata. Sonra trifosfata (FUTP) dönüşür ve bu form daha sonra RNA ile birleşecek (54). Timidilat Sentetaz FdUMP ile inhibe edilir. Bu 5-FU'nin en önemli etki mekanizmalarından biridir. TS-FdUMP folat uçlu kompleksi yavaşça ayrılabilir. Bu nedenle, 5,10- methylenetetrahydrofolatın hücre içi düzeyi, hem bu uçlu kompleksin oluşumunda hem de enzim inhibisyonunda etkilidir. Bazı doku kültürlerinde hücre içi redukte folat rezervinin tüketilmesi bu uçlu kompleks oluşumunu engellemektedir (55). Farmakolojik dozlarda LV (5-formyltetrahydrofolate)'nin, hücre içi 5,10- methylenetetrahydrofolate varlığını ve böylelikle TS inhibisyonu kapsamını ve süresini arttırarak 5-FU sitotoksitesini arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. İleri evre kolon kanserlerinde yapılmış randomize klinik çalışmalar; tek başına bolus 5-FU ile karşılaştırıldığında, bolus 5-FU'ya Lökoverin eklenmesi, tedaviye yanıt oranını anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (56). Ancak, hasta sağ kalımında sadece 2 veya 3 aylık bir fark gözlemlenmiştir. 5-FU metaboliti olan FUTP hem nükleer hem sitoplazmik RNA ile birleşip normal RNA fonksiyonunu bozar (57). Bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda, RNA ile birleşme derecesi, sitotoksite ile ilişkili bulunmuş olup TS inhibisyonu sadece d-TTP tüketimine değil aynı zamanda d-UMP birikimine de neden olmaktadır. Hem dUMP, hem de FdUMP daha sonra trifosfat formlarına dönüşebilir. Sitotoksistenin bir diğer mekanizmasıysa FdUTP ve dTTP 'nin sellüler DNA ile birleşip, DNA sentez ve fonksiyonunu bozması olabilir. dUTP nucleotiddehidrolase trifosfat nükleotidlerini yikarak hücre içi, (E) dUTP birikimini sınırlar. Nükleotid onarım enzimi uracil- DNAGlycosylase, uracil ve 5-FU içeren DNA'yi onarmaya çalışır ancak hücre içi dUTP oranı, b dTTP 'den fazlası bunu basaramaz, dTTP tüketimi ve dUTP -DNA birleşmesinin kombine etkileri sonucu, DNA zincirinin uzaması, tek zincirli DNA parçalarının üretimi, DNA stabilitesi ve onarımı engellenir. Timidilat Sentetaz inhibisyonu sonucu oluşan genetik toksik stres apoptozis mekanizmalarının aktifleşip DNA'nin parçalanmasına sebebiyet vermektedir. Oluşan sitotoksik strese karşı hücre yanıtını Bcl-2 ve p53 gibi faktörler etkiler (58). Kolon kanser hücrelerindeki 5-FU sitotoksitesinin Fas- mediated mekanizmalar ile ilgili olduğunu öne süren çalışmalar devam etmektedir (59). Üridin fosforilaz 5-FU 5-FUR fosforibozil transferaz üridin DPYD kinaz 5-FUMP 5-FUDP ribonükleotid redüktaz DİHDRO 5-FU (inaktif) 5-FdUMP timidilat sentetaz d-UMP d-TMP Şekil-6: 5-FU metabolizması ve katabolizması 2.6.2 5-fluoropirimidinin klinik farmakoloji 5-FU'nun yarı ömrü 15 dakikadır ve çoğunlukla intravenöz (IV) uygulanır. 5-FU yikim enzimi olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD) bağırsak mukozasında yüksek oranda bulunur ve ilacın biyoyararlanımını değiştirdiğinden oral verilmez. FdUR de sitotoksik etkisini 5-FU'ya benzer şekilde bir yolla gösterir. Bu sebeple ancak hepatic artere infüzyon şeklinde uygulanır. 5-FU ya İntravenöz (IV) bolus yada devamlı infüzyonla uygulanabilir. Yavılım hacmi ekstrasevuler boşluktan biraz daha fazladır. 5-FU doku, BOS ve asit, alveolar efüzyon gibi üçüncü boşluk sıvılarına kolayca penetre olur. IV bolus dozlarından sonra, metabolik eliminasyon çok hızlı olur, yarı ömrü 8-14 dakikadır. 5-FU'nun plazma seviyesi 2 saat içinde sitotoksik etkileri için yaklaşık olarak eşik değer olan 1µmol altına düşmektedir. Uygulanan 5-FU' nun 1/3'ünden fazlası DPYD tarafından enzimatik olarak inaktive edilir (60,61). DPYD yuccutta birkaç yerde bulunabilir. Nürlar; karaciğer, gastrointestinal mukozaya ve periferik lenfositler. Ancak en fazla karaciğerde bulunur. Nadiren, kalıtsal DPYD eksikliği olan hastalarda, fluoropirimidinli kemoterapi aldıklarında fatal toksisiteye neden olabilir(62). Herhangi bir ek sorun olmaksızın 5-FU'yu takiben beklenmeyen ciddi bir reaksiyonun görülmesi kalıtsal DPYD eksikliği aklı getirmektedir. DPYD eksik hastalarda yapılan testler hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir. Bu farmakogenetik sendromun, erişkin kanser hastalarının %3-5'inde görülebileceği tahmin edilmektedir. 5-FU ile ciddi toksisite gözlenen DPYD eksik hastalarda, bazı moleküler defektler de saptanmıştır. 2.6.3 5-FU'nin toksisitesi 5-FU'nun primer etkileri hızlı bölünen hücreler olan gastrointestinal mukozaya ve kemik iliğinde görülmektedir. 5-FU' un toksisite, şema, doz ve uygulama yoluna bağlı olarak değişir. Gastrointestinal sistemdeki epitelyal ülsereasyon, mukozit veya diyare olarak kendini gösterebilir ve bunlardan kaynaklı semptomlar görülebilir. 5-FU tedavisine bağlı diyare sulu ya da kanlı olabilir ve beraberinde bulantı, kusma olması sonucu dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyon meydana gelebilir, akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Devam eden mukozit veya diyare varlığında bu yan etkiler hafif veya şiddetli bile olsa, 5-FU kesilerek hasta tamamen iyileştiğinde de, takip eden dozlar düşürülmelidir. Tekrar diyare oluşursa, destek tedavi ve güçlü sıvı tedavisi gibi semptomatik tedaviler uygulanmalıdır. Difenoksilat ve loperamide gibi normalde diyare tedavisinde endike ilaçlar ciddi diyarelerde genelde etkisiz olmakla birlikte hafif ve orta şiddetli diyarenin kontrolünde etkili olabilir. Tekrar eden inatçı ve şiddetli diyare halinde somatostatın analogu olan octreotide etkili olabilir (63). Bolus 5-FU tedavisinden 30 dakika önce başlamak üzere, buz çiplerle oral kriyoterapi uygulanması gibi tedaviler, mukozitin derecesini ve şiddetinin azaltmaktadır. Antiemetiklerin yararlı olabileceği bulantı - kusma şikayetleri olur. Kemik iliğinde supresyon, trombositopeni ve daha sık olarak da granulositopeni şeklinde görülebilir. 5 günlük tedavi şeması uygulamalarında, kemik iliğinde supresyonu tedavinin 2/ 3. haftalarında görülebilirken, haftalık bolus 5-FU uygulamalarında ise genellikle 4. haftadan sonra görülür. 5-FU tedavisinin dermatolojik toksisite olarak; tırnak değişiklikleri, alopesi ve kasıtlı eritematoz dokümanten veziküle kadar değişen şekillerde dermatit görülmektedir. 5-FU radyasyonun kutanoz toksitesini arttırmakta ve reaksiyonlar çoğunlukla radyasyon tedavisinin 1. haftasında görülmektedir. Fotosensitivite reaksiyonları, 5-FU uygulanan venler üzerinde artmış pigmentasyon, genel hiperpigmentasyon ve atrofi görülebilir. El-ayak sendromu uzun süren 5-FU infüzyonu alan hastalarda daha sık görülür. Oküler toksisite, blefarit, göz yaş kanalı stenozu ve akut/kronik konjunktivit olarak karşınıza çıkabilmektedir. FdUR'nin intrahepatik yolla uygulanması, kolestatik sarılığa ve biliyer sklerozaya yol açmaktadır. Bu yan etkiler safra kesesi ve safra kanalının yüksek doza ilaca maruz kalması ile oluşur. Bu komplikasyon 5-FU'nun hepatic arterial infüzyonu yolu kullanıldığında daha az sıklıkta görülür (64). İnfüzyon karışımına deksametazon eklenmesi, hepatotoksite olasılığını 0'dan %9'a kadar düşürmektedir. Ayrıca bu kombinasyon karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik aktiviteyi iyileştirir. Biliyer skleroz tipik olarak tedavinin 3. siklusunda meydana gelir. Katetere bağlı komplikasyonlar; kateterize damarın trombozu, enfeksiyon, kateter giriş yerinde kanama ve kateterin gastroduodenal artere kayması sonucu görülenintestinal epitelium nekrozu, perforasyon ve kanama sayılabilir. 5-FU infüzyonuna bağlı kardiyak toksite, kardiyak enzimlerin yükselmesi, göğüs ağrısı, myokardial iskemiyi uyumlu elektrokardiografik değişiklikler şeklinde olabilir. Kardiyotoksite tipik olarak angina pectoris benzeri göğüs ağrısı, bazen az da olsa hipotansiyon, kalp ritim bozuklukları ve sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde olabilir. Angina en sık olarak infüzyon anında ve bazen de 5-FU uygulanmasından 3-18 saat sonrasında olmaktadır. Semptomatik olan hastalarda mortalite oranı %12-29 olup ani ölüm ve kardiyojenik şok şeklinde görülmektedir. Daha önceden olan iskemik kalp hastalığı veya miyokard enfarktüsü varlığı, süreklili infüzyon ve yüksek doz 5-FU uygulanması kardiyotoksik yan etkiler olarak ek risk faktörleridir (65). 2.7 GENETİK POLİMORFİZM Genetik polimorfizm bir hastalık değildir ancak hastalığa ilaç toksiselerine ve ilacın etkinliğinin belirlenmesinde etkilidir. İnsan gen dizilim çalışmaları her insan genomunda DNA'nın 9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır (66). Yani herhangi iki bireyin DNA diziliminin 1M'u aynıdır. İşte gen polimorfizmi bu %0,1'lik farklılıktır. SNP(Single Nükleotide Polymorphism) diğer adıyla polimorfizm tipidir (67). Diğer genetik

polimorfizm türleri, değişik uzunlukta ikili ya da üçlü nükleotit tekrarları ve DNA'da eksilme ya da artmaların (68). 2.7.1 Tek nükleotid polimorfizmleridir. SNP(Single Nükleotid Polymorphism) Tek nükleotid polimorfizmi DNA sekansında tek bir nükleotidin (A, T, U, G) farklı olmasıdır (şekil 5). Her 1000 bazda bir oluşan ve en basit genomik farklılıklardır. Çoğu selimdir, bazılarının genin aktivitesini değiştirir. Bu farklılıklar bazen hastalığa neden olur, bazen verilen ilaca bağlı toksisite oluşturur. Bu nedenle farmakogenetik isminde bir bilim dalı gelişmiş ve SNP gibi en polimorfizmi sonuçlarına göre ilacın dozu, olası toksisiteyi göz önünde bulundurularak tedavinin hastaya göre ayarlanmasına yani bireyselleştirmeye gidilmiştir. Genetik polimorfizme göre ilacın etkisi üç şekilde değişiklik gösterir: 2.7.1 İlaç metabolizma hızının genetik polimorfizm sonucu değişmesi İlaç metabolize eden enzim etkinliği veya hızı değişir. Bu yüzden ilacın da etkinliği ve olası toksisitesi değişir. Bu sebeple ilaç verilmeden önce doz ayarlanmasına gidilir. Örnek: dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi. Bu polimorfizme sahip hastalarda ilacın dozu ve toksisitesi normal kişilere göre değişiklik gösterir (69). Örneğin metotreksat kullanan hastalar MTHFR gen polimorfizmine sahipse toksisite riski vardır (70). 2.7.2 İlaçın etki şeklinin değişmesine neden olan genetik polimorfizm Örnek: Glikoz 6-P dehidrogenaz eksikliği. 2.7.3 Enzimlerin indüklenme ve inhibisyon eğilimlerinin genetik farklılığına bağlı durumlar Karaciğer enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçların etki mekanizmalarına bağlı gelişen durumdur. Şekil-7: Tek Gen Mutasyonu (<http://atlasofscience.org/single-nucleotide-polymorphisms-as-genomic-markers-for-high-throughput-pharmacogenomic-studies/>) 2.7.2 Dihidropirimidin Dehidrogenaz Enzimi ve Gen Polimorfizmi Dihidropirimidin Dehidrogenaz enzimi bir pirimidin katabolik (yıkım) enzimidir. Pirimidin metabolizmasında major katabolik noktayı katalizler (şekil-6). 5-Fluorourasil toksik metabolitlerinin yıkım yollarında hız kısıtlayıcı başlangıç faktörüdür (71). DPYD D, 5-Fluorourasil'in karaciğerde inaktif formu, dihidro-5-Fluorourasil'e dönüşümünü sağlamaktadır. DPYD aktivitesindeki yetersizlik veya azalma 5-FU 'in toksisitesi ile önemli ölçüde ilişkilidir. DPYD gen polimorfizmi, stomatit, mukozit, diare ve nörotoksikite gibi 5-FU ilişkili toksisiteyle bağlantılıdır (72). DPYD geninde mevcut olan polimorfizmler, 5-FU klirensinde azalma ve bu azalmaya bağlı kanserli hastalarda artmış 5-Fluorourasil toksisitesi ile sonuçlanır. Şekil-8: 5-FU'ün vucuttaki yolculuğu Andrea Botticelli, et al. PLoS One. 2016;11(9):e0163105. 3. GEREÇ VE YÖNTEM 3.1. Çalışma Protokolü Kanser tanısı alan, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde ayaktan veya yatarak kemoterapi verilmesi kararlaştırılmış olan hastalar, etik kurulu onayı alındıktan sonra hastaların da onamları alınarak bu çalışma kapsamına alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve neden bu çalışmaya dahil edildikleri anlatıldı. Hastalar laboratuvar ve klinik olarak takip edilebildi. Kemoterapi tedavisinde önce ve kemoterapi tedavisinden 10 gün sonra değerlendirilmek üzere 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Kemoterapiden önce hastaların hemogram ve biyokimya bakılmak üzere kan alındı. Kemoterapiden 10 gün sonra hastaların klinik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapıldı. Ayrıca kemoterapiden önce gen polimorfizmi bakılması için de 1 tüp hemogram alındı. Bu kan tıbbi biyokimya ve genetik laboratuvarında -80 °C'de muhafaza edildi. Gen polimorfizmleri DNA'lar [çözgü edildikten sonra](#) real time PCR yöntemi ile bakıldı. Yeterli hasta sayısına ulaşıldıktan sonra Dihidropirimidin dehidrogenazın DPYD\*2A, \*13, and \*9B lokalizasyonundaki gen polimorfizmi bakıldı. Hastaların kemoterapi öncesi ve kemoterapiden 10 gün sonra gelişen toksisite durumlarının bu gen polimorfizmi ile olan ilişkisi değerlendirildi. Veriler tanımsal istatistik yöntemleri ile analiz edildi. Hastalarda dışlama kriterlerimiz yoktu. Ayaktan kemoterapi ünitemizde kemoterapi tedavisi amacı ile başvuran, hastane servislerimizde yatan hastalar, opere olmuş olsun-olmasın kemoterapi tedavisi alması planlanan her hastayı çalışmaya dahil ettik. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alındı. Kandan DNA izolasyonu kiti 1. Tüm kan örnekleri oda sıcaklığında en az 2 saat bekletildi. 2. 1.5 ml'lik mikrosantrifü tüpüne 20 ul QIAGEN Proteaz (veya proteinaz K) eklendi. 3. Mikrosantrifü tüpüne 200 ul örnek ve 200 ul Buffer AL eklenecek 15 sn vortekslenildi ve 56 °C'de 10 dakika inkübe edildi. 4. Isıtma ile buharlaşan ve kapakta oluşan damlacıklar kısa santrifüj ile dibe çöktürülerek örneklerin üzerine 200 ul etanol (% 96-100) eklenecek ve tekrar 15 sn için vorteksleme ile karıştırıldı ve hafif vorteks ile kapaktaki damlacıklar düşürüldü. 5. Örnekler spin kolona yerleştirilerek 6000 x g (8000 rpm) 1 dk santrifüjlendi. 6. 500 ul Buffer AW1 eklenecek kapağı kapalı şekilde 6000 x g (8000 rpm) 1 dk santrifüjlendi ve dipte biriken atık atıldı. 7. 500 ul Buffer AW2 kapağı kapalı şekilde 20,000 x g (14,000 rpm) 3 dk santrifüjlendi ve dipte biriken atık atıldı. 8. En son 1 dk yüksek hızda santrifüjlenerek filtredeki tüp atıklar uzaklaştırıldı. 9. Filtrenin üzerine 200 ul Buffer AE yada d H2O eklenecek oda sıcaklığında 1 dk bekletildi 6000 x g (8000 rpm) 1 dk santrifüjlendi. Hazırlanan DNA'larda Polimorfizm Taraması Polimorfizm Taraması qPCR yöntemi kullanılarak yapıldı. Bunun için; 1- 20ng Genomik DNA 2- 20X'e seyreltilmiş Taqman Genotyping Assay (önerilen konsantrasyon-40X olarak temin ediliyor) 3- 2X Taqman Genotyping Master Mix qRT-PCR için kullanılan bileşenlerin oranları; 1- 1.5 Taqman Genotyping Master Mix - 5 ul 2- 20X Taqman Genotyping Assay = 5 ul 3- Genomik DNA = 4,5 ul qRT-PCR Tepkime Koşulları. Elde edilen tüm bu veriler değerlendirilerek kanser tanısı almış ve 5-FU verilen veya verilmesi planlanan hastalardaki toksisite türleri yine bu hastalarda tespit edilen Dihidropirimidin Dehidrogenaz gen polimorfizmi ile ilişkisi araştırıldı. 3.2. İstatistiksel Analiz İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hastaların verileri dokümanite edildikten sonra grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Non parametrik değişkenler ki kare (chi square) testi, Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak p < 0,05 değeri kabul edildi. 4. BULGULAR Çalışmamıza 23'u (F) kadın, 22'si (T) erkek olmak üzere toplam 50 olgu dahil edildi ve yaş ortalamaları 54,18±14,40 idi. Olgularımızın ortalama 66,88±15,47 kg ağırlığındaydı, boyları ise ortalama 164,50±7,22 cm idi. Tablo 3: Olguların Demografik Verileri Cinsiyet Yaş Kilo (Kg) Boy (cm) Kadın Erkek 23 27 54,18±14,40 66,88±15,47 164,50±7,22 Tablo 4: Toksikite Derecelendirmesi Toksikite [yükseklikte](#) 1. Grade 2. Grade 3. Grade 4. Anemi >12 10 - 12 8 - 9 6.5 - 7.9 ( transfüzyon endikasyonu) acil müdahale ve yaşam desteği ihtiyacı Trombositopeni >142 000 75.000- 142000) 50.000- 74.000 25000-49000 <25000 Nötropeni >1630 1400- 1630 1000-1400 500-900 <500 Diyare yok <4 defa 4-6 defa >6 defa Yatış endikasyonu var Acil müdahale ve yaşam desteği ihtiyacı Bulantı yok İştah kaybı (yeme alışkanlıklarında değişiklik olmaksızın) Kilo kaybı olmadan oral alım azlığı, dehidratasyon/ malnutrisyon yetersiz oral kalori alımı, tüple besleme, TPN ya da hospitalizasyon ihtiyacı ---- Hastalar klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildiğinde grade 2,3 ve 4 toksisite var kabul edildi. Mukozit, el-ayak sendromu, alopesi gibi 5-FU'un bilinen yan etkileri hastalarımızda görülmediği için çalışmadan çıkarıldı. Buna göre olgularımızın klinik şikayetlerine bakıldığında; 33(f) hastada bulantı şikayeti varken, 17(4) hastada bulantı şikayeti yoktu. Ancak sadece 24(H) hastada kusma vardı ve 26(R) hastada kusma yoktu. 33(f) hastada ishal şikayeti vardı, 17 (4) hastada ishal şikayeti yoktu. Olgularımızın biyokimyasal belirteçlerine bakıldığında; 30 ( ) hastada hb değerleri normaldi, 20(@) hastada patolojik sınırlardaydı. Bu 20 hastanın 5'inde (%) hb değerleri grade 1, 11'inde (U) hb değerleri grade 2 ve 4'ünde ( ) hb değerleri grade 3 idi. 33 (f) hastada nötrofil değerleri normaldi, 17(4) hastada nötrofil değerleri patolojik sınırlardaydı. Bu 17 hastanın 8'inde (G) nötrofil değerleri grade 2, 5'inde ( ),4 ise nötrofil değerleri grade 3, 4'ünde (#,6) ise nötrofil değerleri grade 4 idi. 40 ( ) hastada plt değeri normaldi, 10 ( ) hastada ise plt değerleri patolojik sınırlardaydı. Bu 10 hastanın 8'inde ( ) plt değerleri grade 1 iken, 2'sinde ( ) ise plt değerleri grade 2 idi. Gen analizleri 4 ayrı bölgeden yapıldı. Bu bölgeleri ayrı ayrı değerlendirdiğimizde; Birinci bölgede 38(v) hastada homozigot (AA) mutasyon gelişmişti, 1 hastada (%2) heterozigot (TA) mutasyon gelişmişti. 11 hastada ( ) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (TT) yani normaldi. İkinci bölgede 1(%2) hastada homozigot (CC) mutasyon gelişmişti, 3 hastada (%6) heterozigot (AC) mutasyon gelişmişti. 46 hastada ( ) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (AA) yani normaldi. Üçüncü bölgede 5(+) hastada homozigot (TT) mutasyon gelişmişti, 19 hastada (8) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (R) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi. Dördüncü bölgede 24 hastada (H) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (R) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi. Gen analizleri sonuçlarında her dört bölgede de hasta dağılımları homojen olmadığı için istatistiksel inceleme için gen polimorfizmi olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayırarak yapılmıştır. Birinci bölge için; Gen polimorfizmi pozitif çıkan 39 hastanın 27'sinde ishal vardı, 12'sinde ishal yoktu, gen polimorfizmi negatif çıkan 11 hastanın 6'sında ishal vardı, 5'inde ishal yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) (p=0, 012). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 39 hastanın 27'sinde bulantı vardı, 12'sinde bulantı yoktu, gen polimorfizmi negatif çıkan 11 hastanın 6'sında bulantı vardı, 5'inde bulantı yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda bulantının görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) (p=0, 012). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 39 hastanın 15'inde nötropeni vardı, 24'ünde yoktu. Gen polimorfizmi negatif çıkan 11 hastanın 9'unda nötropeni yoktu, 2'sinde nötropeni vardı. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı

daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,024$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 39 hastanın 16'sında hb değeri düşüktü, 23'ünde hb değeri normaldi. Gen polimorfizmi negatif çıkan 11 hastanın 7'sinde hb değeri normaldi, 4'ünde hb değeri düşüktü. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda anemi görülme sıklığı daha düşüktü ve [bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi](#) ( $p=0, 244$ ). İkinci bölge için; Gen polimorfizmi pozitif çıkan 4 hastanın dördünde de ishal vardı, gen polimorfizmi negatif çıkan 46 hastanın 29'unda ishal vardı, 17'sinde ishal yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 000$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 4 hastanın dördünde de bulantı vardı, gen polimorfizmi negatif çıkan 46 hastanın 29'unda bulantı vardı, 17'sinde bulantı yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda bulantı görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 000$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 4 hastanın hepsinde de nötropeni vardı. Gen polimorfizmi negatif çıkan 46 hastanın 33'ünde nötropeni yoktu, 13'ünde nötropeni vardı. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 4 hastanın hepsinde de hb değeri düşüktü. Gen polimorfizmi negatif çıkan 46 hastanın 30'unda hb değeri normaldi, 16'sında hb değeri düşüktü. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda anemi görülme sıklığı daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ). Üçüncü bölge için; Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 16'sında ishal vardı, 8'inde ishal yoktu, gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 17'sinde ishal vardı, 9'unda ishal yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 027$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 17'sinde bulantı vardı, 7'sinde bulantı yoktu, gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 16'sında bulantı vardı, 10'unda bulantı yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda bulantı görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 038$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 9'unda nötropeni vardı, 15'inde nötropeni yoktu. Gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 18'inde nötropeni yoktu, 8'inde nötropeni vardı. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı [daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi](#) ( $p=0, 178$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 10'unda hb değeri düşüktü, 14'ünde hb değeri normaldi. Gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 10'unda hb değeri düşüktü, 16'sında hb değeri normaldi. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı [daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi](#) ( $p=0, 362$ ). Dördüncü bölge için; Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 21'inde ishal vardı, 3'ünde ishal yoktu, gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 12'sinde ishal vardı, 14'ünde ishal yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda klinik olarak toksitenin belirteci olan ishalin görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 004$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 20'sinde bulantı vardı, 4'ünde bulantı yoktu, gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 13'ünde bulantı vardı, 13'ünde bulantı yoktu. Gen polimorfizmi pozitif olanlarda bulantı görülme oranı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 009$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 15'inde nötropeni vardı, 9'unda nötropeni yoktu. Gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 24'ünde nötropeni yoktu, 2'sinde nötropeni vardı. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı [daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0, 008$ ). Gen polimorfizmi pozitif çıkan 24 hastanın 16'sında hb değeri düşüktü, 8'inde hb değeri normaldi. Gen polimorfizmi negatif çıkan 26 hastanın 4'ünde hb değeri düşüktü, 22'sinde hb değeri normaldi. Gen polimorfizmi pozitif çıkanlarda nötropeni görülme sıklığı [daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı](#) ( $p=0,002$ ). 5. TARTIŞMA Kansere vücudun bir çok doku ve organında gelişebilir. Bugün Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gastrointestinal tümörler gittikçe daha çok görülmeye başlandı. Cinsiyet göre bakıldığında dünyada kadın cinsiyeti arasında ikinci, erkekler cinsiyeti arasında üçüncü en yaygın görülen kanser tipi olan gastrointestinal kanserler, ülkemizde her iki cinsiyette de en yaygın görülen üçüncü sırada kanser tipidir (73). Son çalışmalarla birlikte kanser tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlandı. Tedavi seçenekleri arasında; cerrahi girişim, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi vb. seçenekler mevcut. Kemoterapi tedavisi de diğer tedavi seçenekleri gibi bazı istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bunlar arasında nötropeni, anemi, trombositopeni, bulantı, kusma, diyare, mukozit, alopesi, hipokalemi vb nedenler gibi hem klinik hem de biyokimyasal olabilir. Her kemoterapi ajanının vücutta etki ve vücuttan uzaklaştırma mekanizması farklı olabileceği gibi benzer de olabilir. Kemoterapi ajanının vücutta etki mekanizması ve itrahi sırasında bir çok enzim görev almaktadır. Etki ve itrahi istenilen düzeyde olabilmesi için bu enzimlerin optimal ve sağlıklı şekilde görev yapması gerekmektedir. Bu enzimlerin herhangi bir bozukluğunda veya eksikliğinde kemoterapi ajani yeterli ve istenilen düzeyde etki etmeyebilir. Bazen bu enzimlerde gen polimorfizmleri olabilir ve dolayısı ile enzim yeterince etki gösteremediğinden kemoterapi ajanının etki ve itrahi mekanizmasında problemler yaşanabilir. Bu gen polimorfizmleri genelde SNP (tek gen mutasyonu) şeklinde oluyor ve genel itibarı ile SNP'ler en sık görülen gen polimorfizmi şeklidir (67). Gastrointestinal kanser kemoterapi tedavilerinde kullanılan bir ajan olan 5-FU'nun itrahi büyük oranda karaciğerde gerçekleşir ve yaklaşık 1/3 vücuttan atılır (7). İtrahında görev alan en önemli enzim Dihidropirimidin dehidrogenaz olup bu enzimin herhangi bir bozukluk, eksikliğinde veya gen polimorfizm durumlarında 5-FU'nun "ninden çok azı metabolize olur ve vücutta kalan miktarı ve etkin kısmı daha fazla olur. İşte bu nedenden dolayı 5-FU'nun yan etkileri de daha fazla görülme ihtimali doğar. Bu yan etkiler bazen ölümcül düzeyde olabilir. Tüm bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada 5-FU alan tüm hastalarda kemoterapi öncesi ve sonrası hemogram, biyokimya ve klinik değerlendirme ve karşılaştırma yapıldı. Ayrıca hastalarda bir tüp hemogram Dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizminin olup olmadığını tespit etmek amacıyla alındı. Yan etkiler bazında sonuçlar değerlendirilip kayıt altına alındı. Dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi tespit edilen hastalar ile 5-FU'ya bağlı yan etki gelişen hastalar karşılaştırıldı, ilişkisi değerlendirildi. Çalışmamızda 50 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların 22'si kadın (C), 28'i erkekti (V). Cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.78±21.80 iken kadın bireylerin yaş ortalaması 49.59±14.30'du. cinsiyetler arasında yaş ortalaması olmasına rağmen anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların 23'ü (F) kolon adenokanser tanılı, 10'u ( ) rektum adenokanser tanılı, 10'u ( ) mide adenokanser tanılı, 4'ü (%8) pankreas adenokanser tanılı, 2'si (%4) larinx adenokanser tanılı, 1'i (%2) primer bilinen metastatik kanser tanılıydı. Gross E ve arkadaşlarının yaptığı "Kanser Hastalarında Yaygın Bir Dihidropirimidin Dehidrojenaz Gen Polimorfizminin Floropirimidine Bağlı Toksikite İle Güçlü İlişkisi" adlı çalışmada floropirimidinli kemoterapi rejimi tedavisine iyi cevap veren 89 ve kötü cevap veren 39 hasta ile bu hastalarda DPYP gen polimorfizmi araştırılıp değerlendirilmiş ve karşılaştırılmış. Floropirimidin tedavi rejimi alan 39 hastada gelişen 3. ve 4. derece toksite ile DPYP gen polimorfizmine sahip hastalar arasında güçlü bir ilişki belirlenmiş. Diğer 89 hastada ise anlamlı bir yan etki görülmemiş. Genellikle nötropeni, trombopeni, mukozit, ishal, bulantı ve kusma, nörotoksikite, kardiyak toksite, alopesi ve el-ayak sendromu gibi 5-FU tedavisi ile ilişkili yan etkiler incelenmiş. Bu çalışmada varılan sonuç; en azından belirgin tümör tiplerinde, yaygın bir DPYP polimorfizminin floropirimidin ile ilişkili ilaç yan etkilerinin ortaya çıkmasına güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu dair güçlü kanıtlar göstermektedir. Bu varyantın taşıyıcıları, floropirimidin ilacının veya alternatif tedavilerin bireysel doz ayarından faydalanabilir önerisinde bulunmuş (74). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar çıktı ancak çalışmamızda yan etkiler daha dar kapsamlı alındı. Nörotoksikite ve el-ayak sendromu sorgulanmadı ve grade 3, 4 alopesi hiçbir hastada görülmediğinden çalışmadan çıkarıldı. Nahid NA ve arkadaşlarının 2018 yılında kolorektal kanser tedavisi amacıyla 5-FU alan 161 hastanın katıldığı bir çalışmada gelişen toksiteler ile DPYP gen polimorfizmi ilişkisini araştırmış, bu amaç ile hastaların kanından gen polimorfizmi bakılmış ve diyare, nötropeni, mukozit gibi grade 3-4 yan etki gelişen hastalar ile karşılaştırmış ve sonuç olarak gelişen 38 toksisitelerin bu gen polimorfizmi ile açıklanabileceğinin ileri sürmüştür (75). Çalışmamıza benzer sonuçlara ulaşıldı ancak bu çalışmada sadece kororektal kanser hastalar dahil edilmişken biz çalışmamıza 5-FU tedavisi alan tüm gastrointestinal kanser tanılı hastaları dahil ettik. Schwab M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanser tedavisi nedeni ile 5-FU alan 683 hasta dahil edilmiş. Hastalarda gelişen toksitenin gen polimorfizmleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla hastalardan alınan kanlarda DPYP, TYMS ve MTHFR gen polimorfizmleri araştırılmış. Hastaların 1'inde yan grade 3 ve 4 yan etki gelişmiş. DPYP gen polimorfizmi olan hastalarda daha çok mukozit ve lökopeni gelişmişken TYMS gen polimorfizmi olan hastalarda daha çok diyare yan etkisi gelişmiş. Bu çalışmada cinsiyet ve DPYP arasında önceden tanınmayan önemli bir etkileşim bulundu, bu da erkek hastalarda A.8 toksite oranını görülmüş, kadın hastalarda ancak sadece %1.33'ünde görülmüş (76). 5-FU katabolizmasında görev alan DPYP enzimi ve bu enzimdeki gen polimorfizmi değerlendirilmeye alındı. Çalışmamızda ; 5-FU tedavisi alan veya alması planlanan gastrointestinal kanser tanılı hastalarda dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmini ve bu polimorfizm ile 5-FU toksitesini ile ilişkisini araştırdık. Çalışmada dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi(DPYD) ve hastalarda gelişen anemi, nötropeni, trombositopeni, ishal, bulantı gibi

parametreler bakıldı. DPYD geninde polimorfizm araştırmak amacıyla 4 bölgeye bakıldı. Bu 4 bölgede homozigot ve heterozigot mutantlar tespit edildi. Daha sonra her bölgeye ayrı ayrı bakıldı ve gelişen toksisiteler ile karşılaştırıldı. Buna göre 1. Bölgede 38 (v) hastada homozigot (AA) mutasyon gelişmişti, 1 hastada (%2) heterozigot (TA) mutasyon gelişmişti. 11 hastada (\*) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (TT) yani normaldi. Karşılaştırma yapıldığında klinik olarak toksitenin belirteci olan ishal, nötropeni anemi ve trombositopeninin genel olarak görülme oranı daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Daha önceki literatür çakılmaları ile benzer sonuçlar çıktı. 2. bölgede 1 (%2) hastada homozigot (CC) mutasyon gelişmişti, 3 hastada (%6) heterozigot (AC) mutasyon gelişmişti. 46 hastada (.) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (AA) yani normaldi. Gen polimorfizmi gelişen 4 hastanın dördünde de ishal, bulantı, anemi ve nötropeni vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Daha önceli çalışmalara göre istatistiksel olarak daha yüksek anlamlı çıktı. 3. bölgede 5 (†) hastada homozigot (TT) mutasyon gelişmişti, 19 hastada (8) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (R) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi. Bu bölgede gen polimorfizmi pozitif olan hastalarda aynı toksisitelerin görülme oranı istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Yine aynı şekilde 4. Bölge için gen 39 polimorfizmi araştırıldı ve 24 hastada (H) heterozigot (CT) mutasyon gelişmişti. 26 hastada (R) ise gen polimorfizmi gelişmemişti (CC) yani normaldi. Çalışmamızda diyare, bulantı, nötropeni, trombositopeni anemi gibi yan etkiler değerlendirmeye alındı. Ancak 5-FU'un bilinen mukozit, el-ayak sendromu, alopesi gibi yan etkileri görülmediğinden değerlendirmeye dışı bırakıldı. Bu konuda daha fazla hasta sayısına ve çok merkeze ihtiyaç vardır. Aynı toksisiteler ile ilişkisine bakıldı ve gelişen toksisiteler ile gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ve önceki literatür çalışmaları ile uyumlu oldu. 6. SONUÇ Gastrointestinal kanser tanısı nedeni ile 5-FU tedavi protokolü uygulanan hastalarda gelişen diyare, bulantı, anemi, trombositopeni ve nötropeni grade 3, 4 yan etkilerin bu hastalardaki dihidropirimidin dehidrogenaz gen polimorfizmi ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edildi. Literatüre baktığımızda genellikle benzer sonuçların elde edildiğini görmekteyiz. Ancak yine de bu konuda kesin sonuçlara varmak için çok merkezi, uzun süreli, daha çok hasta ile yapılmasına ihtiyaç vardır. 2 3 4 5 6 7 9 10 11 12 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 40 41 42