

**T.C.**  
**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN**  
**KEMOTERAPİ İLE BÖBREK, TİROİD FONKSİYONLARI VE**  
**HORMONAL DURUMUN DEĞİŞİMİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Bayram KIZILKAYA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Teslime AYAZ**

**RİZE**  
**2017**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim süresince bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma şansına sahip olduğum değerli hocam Doç. Dr. Cemil BİLİR'e, tez danışmanım Doç. Dr. Teslime AYZ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, gösterdikleri dostluk ve destek için tüm çalışma arkadaşlarıma ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme candan teşekkür ederim.

Dr. Bayram KIZILKAYA

Mayıs 2017

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Onkoloji Polikliniđi'ne Başvuran Hastaların Kemoterapi ile Böbrek, Tiroid Fonksiyonları ve Hormonal Durumun Değişimi başlıklı bu tezin, Yüksek Öğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiđi Yönergesi'ndeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemleri kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Bayram KIZILKAYA

*Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.*

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
TEŞEKKÜR .....	II
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XI
TABLolar DİZİNİ .....	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	16
2. GENEL BİLGİLER .....	18
2.1. Global Kanser Yüğü.....	18
2.2. Kanser Önlenebilir mi? .....	20
2.3. Kimlerde Kanser Gelişebilir? .....	20
2.4. Kanser Hastası Ne Kadar Yaşar? .....	21
2.5. Türkiye'deki Kanser İstatiksel Verileri.....	22
2.6. Bazı Kanser Tipleri ve Özellikleri .....	23
2.6.1. Akciğer Kanseri .....	23
2.6.1.1. Akciğer Kanseri Tipleri .....	24
2.6.1.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.....	24
2.6.1.1.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	25
2.6.2. Prostat Kanseri .....	25
2.6.3. Meme Kanseri.....	26
2.6.4. Gastrointestinal Kanserler .....	27
2.6.4.1. Mide Kanseri.....	27
2.6.4.2. Kolorektal Kanseri.....	28
2.7. Kemoterapötik İlaçların Sınıflandırılması, Endikasyonları ve Genel Yan Etkileri .....	29
2.7.1. Alkilleyici Ajanlar.....	30
2.7.1.1. Cisplatin.....	30
2.7.2. Antimetabolitler .....	30
2.7.2.1. Fluorourasil.....	30
2.7.3. Antibiyotikler .....	30

2.7.3.1. Doksorubusin .....	30
2.7.4. Farklı Yapıda İlaçlar.....	30
2.7.4.1. İrinotekan .....	30
2.7.4.2. Dosetaksel.....	30
2.7.4.3. Paklitaksel.....	30
2.7.4.4. Gemsitabin .....	31
2.7.5. Kemoterapötik İlaçlara Bağlı Nefrotoksisite .....	31
2.7.5.1. Sıklıkla Kullanılan Antineoplastik Ajanların Nefrotoksik Etkileri.....	31
2.7.5.1.1. Cisplatin .....	31
2.7.5.1.2. Siklofosfamid .....	32
2.7.5.1.3. İfosfamid .....	33
2.7.5.1.4. Metotreksat.....	33
2.7.6. Sıklıkla Kullanılan Antineoplastik Ajanların Hepatotoksik Etkileri .....	33
2.7.6.1. Alkilleyici Ajanlar .....	33
2.7.6.1.1. Siklofosfamid .....	33
2.7.6.1.2. 5-FU.....	33
2.7.6.1.3. Gemsitabin .....	34
2.7.6.2. Antitümör Antibiyotikler .....	34
2.7.6.2.1. Doksorubusin .....	34
2.7.6.2.2. Paklitaksel-Dosetaksel .....	34
2.7.6.3. Topoizomeraz İnhibitörleri .....	34
2.7.6.3.1. Etoposit .....	34
2.7.6.3.2. İrinotekan-Topotekan .....	34
2.7.6.4. Platinler .....	34
2.8. Sistatin C.....	35
2.8.1. Sistatin C'nin Klinikteki Yeri .....	35
2.8.2. Sistatin C'nin Kullanım Alanları .....	35
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	36
3.1. Hasta Grubu .....	36
3.2. Kemoterapi Kararı.....	36
3.3. Onkolojik Sonlanımlar .....	37
3.4. İstatiksel Analiz .....	37
4. BULGULAR.....	39

4.1. Genel Özellikler .....	39
4.2. Vitamin D Genel Sonuçlar .....	41
4.3. Tiroid Fonksiyonları.....	44
4.4. Serum Ürik Asit Düzeyleri .....	45
4.4.1. Serum Ürik Asit Düzeyleri ve Değişimi .....	47
4.5. Sıstatin C.....	48
4.6. Karaciğer Fonksiyonları ve Değişimi .....	51
5. TARTIŞMA.....	53
6. ÖZET ..	60
7. KAYNAKLAR .....	61
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>79</b>

## ÖZET

# RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN KEMOTERAPİ İLE BÖBREK, TİROİD FONKSİYONLARI VE HORMONAL DURUMUN DEĞİŞİMİ

**Bayram KIZILKAYA**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi  
Danışmanı: Doç. Dr. Teslime AYAZ  
2017, 79 sayfa

Giriş: Kanser günümüzde hastalık kaynaklı mortalite istatistiklerinde kardiovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Dünya’da giderek artan yeni tedavilerin etkinliği ile birlikte mortalitede kısmi iyileşme sağlanmış ancak artan maliyetler ile tüm Dünya’da en önemli sağlık sorunu olarak karşımıza gelmiştir. Ülkemizde de yetişen tıbbi onkolog sayısında artış ile birçok yeni merkez kurulmuştur. Bu merkezler sayesinde bölgesel olarak hizmet verilmekte ve kanser istatistikleri ortaya çıkmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ndeki Onkoloji Merkezimizin ilk 2 yıl kanser istatistiklerini yayınlamayı amaçladık.

Metod: 2014-2015 tarihlerinde Tıbbi Onkoloji Kliniğimize ilk defa başvuran ve yeni kanser tanısı alarak tedavi planı yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar tedavi süreleri ve tedavi bitiminden sonrada takipleri yapılarak çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza toplam 298 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60 ( $\pm 12$ ) idi. Hastaların 178’i erkek (%60) kalan 120’si kadın idi (%40). Hasta popülasyonunun tümör tiplerine göre dağılımına bakıldığında en sık görülen 3 kanser tipi akciğer, kolorektal ve meme kanserleri olup literatür ile uyumlu bir dağılım gözlenmişti. Çalışma sonlandığında hastaların 174 (%58) tanesinde ölüm gerçekleşmişti. 124 (%42) hasta ise halen yaşıyordu. Tüm çalışma grubunda ortanca sağkalım 9 (1-54) ay iken ortanca genel sağkalım ise 12.5 (1-68) ay olarak saptanmıştı.

Tartışma ve Sonuç: Bölgemizde kanser hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu literatüre kıyasla daha fazla saptandı ancak kemoterapi ile tiroid hormonlarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Diğer dikkat çeken bir bulgu da vitamin D eksikliğinin sık rastlanması idi. Bu sonucun bölgenin mevsimsel özelliklerine bağlı olduğu kanaatindeyiz. Özellikle kolorektal kanserlerde vitamin D düzeylerinin takibi ve gerektiğinde vitamin D replasmanı yapılması uygun olacaktır.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında değişiklikler hastadan hastaya değişken olduğu görülmekle birlikte her kemoterapi hastasında bu değerlerin mutlaka takibi gerektiği tartışılmaz.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, Kemoterapi, Vitamin D, TSH, Sıstatin C, Sağkalım



## ABSTRACT

### RENAL, THYROID FUNCTION AND HORMONAL CHANGES IN THE PATIENTS WHO ATTENDED THE ONCOLOGY OUTPATIENT CLINIC OF RECEP TAYYIP ERDOGAN UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Bayram KIZILKAYA

Recep Tayyip Erdogan University  
Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Ph.D. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Teslime AYZAZ

2017, 79 pages

Statistically, cancer is the second leading cause of mortality in the world after cardiovascular diseases and has an increasing rate of incidence. It is the most important health problem in the world because of partial mortality is decreasing with an elevating costs.

In Turkey, there is an increase in medical oncologists stepping into the profession and new cancer centers are getting built over time. These centers serve the patients locally and therefore cancer statistics can be provided.

**Methodology:** In this research, we aimed to publish the first 2 year cancer statistics in oncology center of Recep Tayyip Erdoğan University Education and Research Hospital which is one of the most important cancer center in Eastern Black Sea Region of Turkey.

**Findings:** 298 patients were included in our research between January 2014 and August 2015. The mean age was 60 ( $\pm 12$ ). 178 patients (%60) were male and the remaining 120 (%40) were female. When cancer types are ranked by frequency, the most common cancers were lung, colorectal and breast cancers which was concordant to the literature. At the end of follow up, 174 (%58) patients were dead, 124 (%42) patients were stillalive. In the whole research group, median survival rate was 9 (1-54) months whereas median overall survival rate was 12.5 (1-68) months.

**Discussion:** In our region, thyroid dysfunction had a higherprevalance than the literature however there was no statistical significance between chemotherapy and thyroid hormones change. Another finding in ours research was the vitamin D deficiency in patients which is probably owing to the cloudy climate in the region and especially colorectal cancer patients must be closely monitored for vit-D levels and replaced which

should cause better oncological outcome. Finally, liver functions and renal functions deteriorate according to chemotherapy and patient, so every cancer patient must be followed up for these functions and treatment modifications must be made.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Vitamine D, TSH, Statin C, Survey



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. 2012 yılında Dünya'daki yeni vaka dağılımı.....	18
Şekil 2. En sık kanser türleri ve cinsiyete göre dağılımı.....	19
Şekil 3. Dünya'daki erkeklerde bölgelere göre kanser türlerinin dağılımı .....	19
Şekil 4. Dünya'daki kadınlarda bölgelere göre kanser türlerinin dağılımı .....	20
Şekil 5. Araştırma grubunda kanser sıklıkları .....	39
Şekil 6. Tümör tiplerine göre evrelerin dağılımı .....	40
Şekil 7. Araştırma grubunun evrelere göre dağılımı.....	41
Şekil 8. D vitamini değerlerine göre hasta sayısı .....	41
Şekil 9. Genel sağkalım grafiği .....	43
Şekil 10. TSH düşük, normal veya yüksek olanlar içerisinde ölüm ve yaşam oranları.....	44
Şekil 11. Kemoterapi öncesi ve sonrası TSH değeri .....	45
Şekil 12. Serum ürik asit değişimi ile G-CSF arasındaki ilişki.....	46
Şekil 13. Başlangıç ürik asit düzeyleri.....	48
Şekil 14. Ürik asit maksimum düzeyleri .....	48
Şekil 15. Araştırma grubunda cinsiyete göre kreatinin ve sistatin C düzeyleri.....	49
Şekil 16. Ölen ve yaşayan hastalarda serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri .....	49
Şekil 17. Evrelere göre serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri.....	50
Şekil 18. Kemoterapötiklere bağlı sistatin C ve kreatinin değişimi .....	51
Şekil 19. Tanı anında KCFT bozukluğu .....	51
Şekil 20. Kemoterapi sonrası KCFT bozukluğu.....	52

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Kanser hastalarında 5 yıllık yaşam süreleri.....	21
Tablo 2. Türkiye’de 2012 yılı kanser verileri.....	22
Tablo 3. Laboratuvar testlerinin referans aralıkları .....	38
Tablo 4. Tanı döneminde kan değerleri .....	40
Tablo 5. Araştırma grubunun D vitamin ve diğer biyokimya değerleri.....	42
Tablo 6. Vitamin D düzeyi ile ilişkili durumlar .....	43
Tablo 7. Serum ürik asit değerlerinin evreye göre farkı .....	46
Tablo 8. Ürik asit düzeylerine göre genel özellikler.....	47

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>VKSS:</b>	Vena kava superior sendromu
<b>ADH:</b>	Antidiüretik hormon
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>MRG:</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PET:</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>LAP:</b>	Lenfadenopati
<b>PSA:</b>	Prostat spesifik antijen
<b>ECOG:</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>5-FU:</b>	5-Fluorourasil
<b>PSK:</b>	Progresyonsuz sağkalım
<b>PS:</b>	Performans Status
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>GS:</b>	Genel sağkalım
<b>GGT:</b>	Gama-glutamil transferaz
<b>ALP:</b>	Alkalin fosfataz
<b>ALT:</b>	Alanin transaminaz
<b>AST:</b>	Aspartat transaminaz
<b>BUN:</b>	Kan üre azotu
<b>PLT:</b>	Trombosit
<b>HCT:</b>	Hematokrit
<b>WBC:</b>	Lökosit sayımı
<b>TB:</b>	Total bilirubin

<b>ACTH:</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>PTHrP:</b>	Parathyroid hormone-related protein
<b>LDH:</b>	Laktat dehidrojenaz
<b>KRK:</b>	Kolorektal kanser
<b>HNPCC:</b>	Hereditör nonpolipozis kolon kanser
<b>FAP:</b>	Familyal adenomatöz polipozis
<b>APC:</b>	Adenomatöz polipozis koli
<b>CEA:</b>	Karsinoembriyonik antijen
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>Ca:</b>	Kalsiyum
<b>GFR:</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GFH:</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>KBH:</b>	Kronik böbrek hastalığı
<b>AUC:</b>	Area under the curve (Eğrinin altındaki alan)
<b>KHAK:</b>	Küçük hücreli akciğer kanseri
<b>KHDAK:</b>	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
<b>KOAH:</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>KT:</b>	Kemoterapi
<b>RT:</b>	Radyoterapi
<b>ER:</b>	Östrojen
<b>PR:</b>	Progesteron
<b>VKI:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>NSAI:</b>	Nonsteroid antiinflamatuvar

<b>OD:</b>	Otozomal dominant
<b>TSH:</b>	Tiroid stimulan hormon
<b>T3:</b>	Triiodotironin
<b>NHANES:</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme alışması
<b>G-CSF:</b>	Granulosit koloni stimulan faktör
<b>KCFT:</b>	Karaciğer fonksiyon testi
<b>UA:</b>	Ürik asit
<b>COX-2:</b>	Siklooksijenaz-2

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hücrelerin mutasyona uğrayıp kontrolsüz çoğalarak meydana getirdikleri malign hastalıklar grubunun genel adıdır. Karsinogenezde temel mekanizma kontrolsüz hücre çoğalması ve aynı zamanda apoptozisin baskılanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü raporunda tüm kanser olgularının üçte birinin sigaranın azaltılması, sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi, diyetin düzenlenmesi ve enfeksiyonların engellenmesi ile önlenebileceği, diğer üçte birinin ise tedavi edilebilir türden kanserler olduğu ileri sürülmüştür [1].

Kanser tedavisinde surveydeki farklılığın en önemli nedeni kanser hücrelerinin moleküler düzeyde olan farklılığı ve hastalığın tedavi yanıtındaki değişkenliktir. Kemoterapi; kanser hücresi gibi hızlı çoğalan ve çoğalması frenlenemeyen hücrelere karşı sitotoksik etkili biyolojik, sentetik ve hormonal ajanlar ile yapılan tedavinin genel adıdır [3]. Kemoterapide asıl amaç normal hücrelere zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmaaktır. Hasta için en uygun, en az toksik, kolay uygulanan ve en etkili tedavi seçeneğini saptamaktır. Tedavi yaklaşımlarının amacı erken evre hastalıkta nüks riskinin azaltılması, ileri evre hastalarda hastanın sağkalım süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Lokalize hastalıkta cerrahi tedaviye kemoterapi tedavisinin eklenmesi sağkalım oranını artırmakta olup ilerlemiş hastalıkta kemoterapi sağkalımı az da olsa artırmakla beraber yaşam kalitesini de artırmaktadır.

Kemoterapideki başarısızlığın ana nedeni ilaçlara karşı gelişen direnç sorunu ve tümör hücre heterojenitesidir. Kemoterapötikler hücre döngüsünde evreye özgü ya da evreye özgü olmayanlar olarak etki etmektedirler. Hücre döngüsünde evreye özgü olmayan ilaçlar G0 evresindeki ve yavaş çoğalan hücrelere etkilidirler [3]. Kemoterapötikler; DNA sentezini durdurarak, DNA'ya doğrudan hasar vererek veya bölünmeyi sağlayan mitotik ipçik sentezini engelleyip hücre bölünmesini engelleyerek etki ederler [4]. Kemoterapi uygulamalarının ortak yan etkisi hastalarda immünsupresyon oluşturmalarıdır.

Amacımız bu ajanların bölgemiz hasta profilinde yaptığı sistemik, metabolik ve hormonal değişiklikleri retrospektif olarak incelemektir. Bölgemiz kanser hastaları ülkemizdeki birçok bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin daha fazla yaşlı popülasyon olması, akciğer kanseri olan hastaların fazlalığı, benign tiroid patolojilerinin ve tiroid kanserlerinin fazlalığı dikkat çekici bulgular olup muhtemelen bu farklılığın kemoterapi yan etkilerinde farklılık yapabileceği görüşünü doğurmuştur. Bu çalışma ile



kemoterapi alan hastalarda böbrek, tiroid, karaciğer ve diğer sistem fonksiyonlardaki değişimin retrospektif olarak araştırması planlanmıştır.

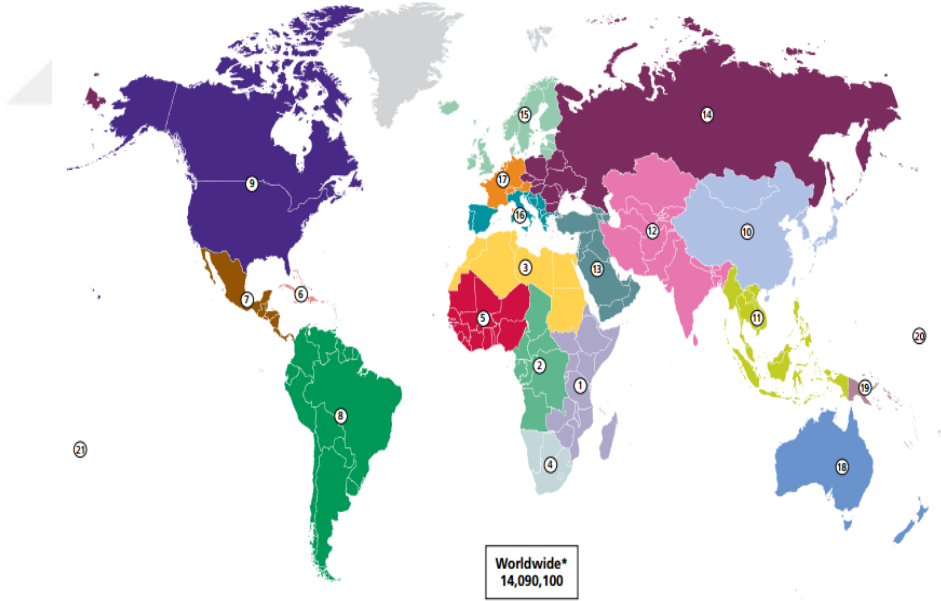


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Global Kanser Yüğü

Kanser günümüzde hastalıklardan kaynaklı mortalite istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir [5]. Kanseri tüm dünyada giderek artan, yeni tedavilerin etkinliğı ile birlikte kısmi mortalite iyileşmesi ve daha yüksek oranda artan maliyetler ile tüm Dünya’da en önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tüm dünyadaki kanser vakalarına bakıldığında 2012’de Şekil 1’de de görüldüğü gibi yaklaşık 15 milyon yeni vaka görülmüştür. Bu süreç içerisinde ise yaklaşık 8.2 milyon ölüm gerçekleşmiş olup bunların yaklaşık 2/3’ü de gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür. 2030 yılında yıllık yeni kanser vakasının 21 milyon, kansere bağılı ölüm sayısının 13 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir.

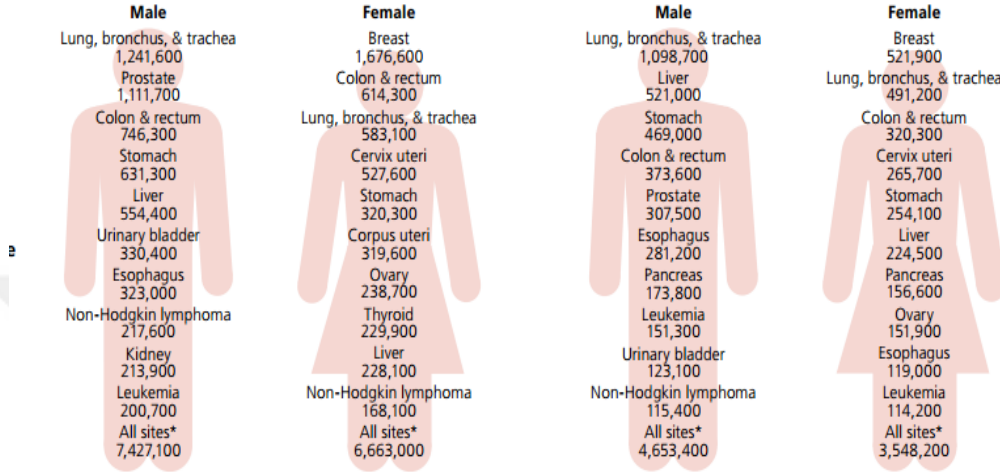


**Şekil 1.** 2012 yılında Dünyadaki yeni vaka dağılımı

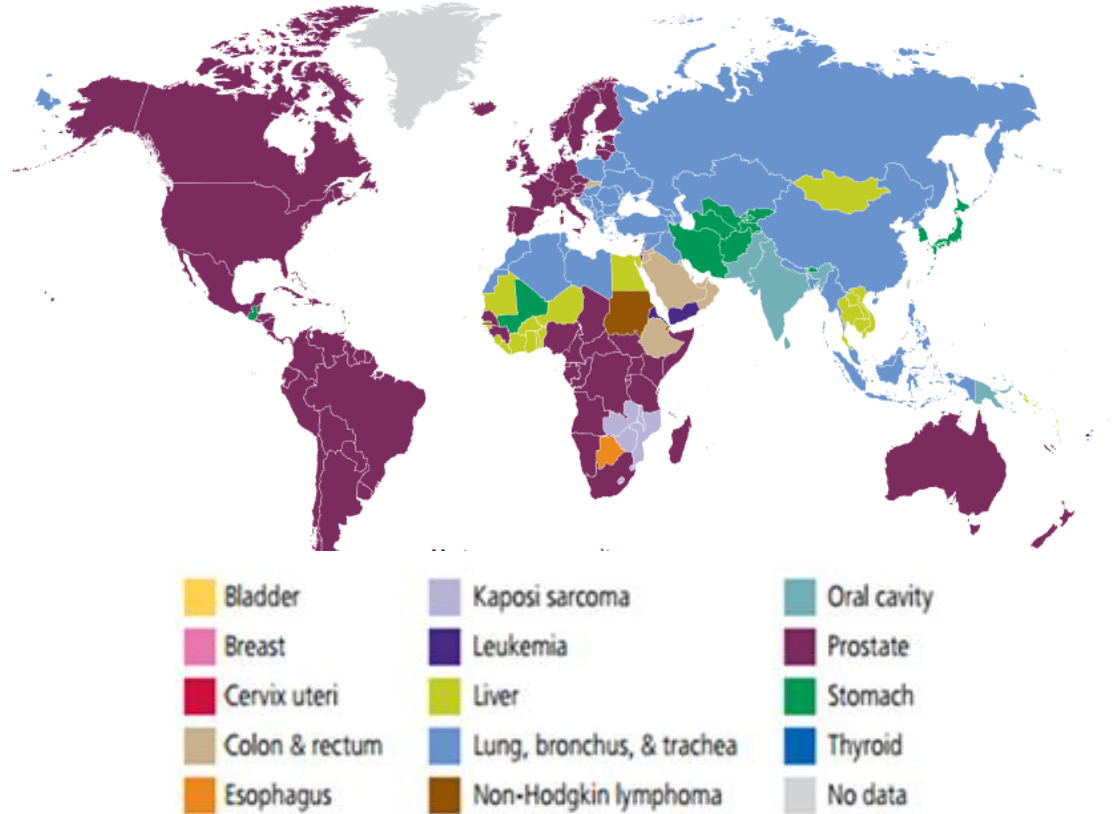
(1 Doğu Afrika (287,300) 2 Orta Afrika (74,100) 3 Kuzey Afrika (220,600) 4 Güney Afrika (82,900) 5 Batı Afrika (182,100) 6 Karayipler (90,800) 7 Orta Amerika (197,600) 8 Güney Amerika (807,700) 9 Kuzey Amerika (1,786,400) 10 Batı Asya (4,145,000) 11 Güney Doğu Asya (786,400) 12 Güney orta Asya (1,514,000) 13 Batı Asya (317,600) 14 Orta Avrupa (1,036,900) 15 Kuzey Avrupa (525,900) 16 Güney Avrupa (769,200) 17 Batı Avrupa (1,110,300) 18 Avustralya (143,400) 19 Malenezya (10,000) 20 Micronezya (800) 21 Polinezya (1,200))

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen 3 kanser türü erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserler olup kadınlarda ise meme, kolorektal ve akciğer kanserleridir.

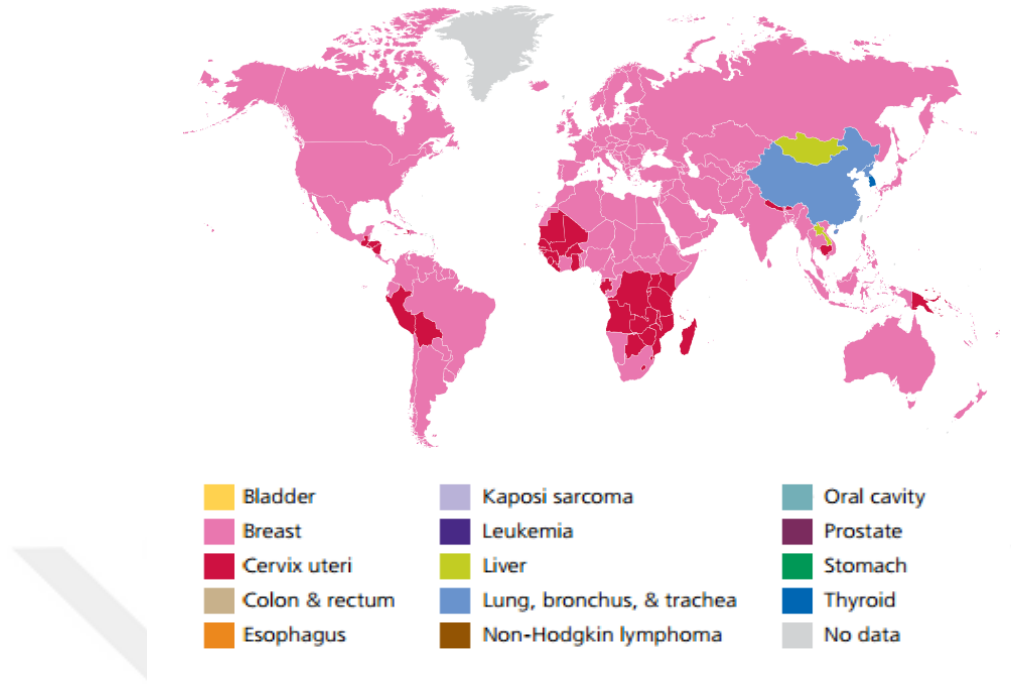
Gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde sırasıyla akciğer, karaciğer ve mide kanseri iken, kadınlarda sırasıyla meme, serviks uteri ve akciğer kanseri en sık görülen 3 kanseri oluşturmaktadır. Şekil 2-3-4’de en sık kanser türleri ve cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir [6, 7].



Şekil 2. En sık kanser türleri ve cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3. Dünya'daki erkeklerde bölgelere göre kanser türlerinin dağılımı



**Şekil 4.** Dünya'daki kadınlarda bölgelere göre kanser türlerinin dağılımı

## 2.2. Kanser Önlenebilir mi?

Birçok kanser türü önlenebilir. Bunların en önemlisi de sigara ve tütün ürünlerine bağlı olanlar olup 2010 yılında 8 milyon kanser ölümünün 1.5 milyonu sigaraya bağlı olanlardır [8,9]. Kanser türlerinin yaklaşık  $\frac{1}{4}$ 'ü de obezite, kötü beslenme ve fiziksel inaktiviteye bağlı olduğundan ötürü bu tür kanserler de önlenebilir [10].

Enfeksiyon ajanlarına bağlı birçok kanser türü olup human papilloma virus (HPV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), human immunodeficiency virüs (HIV) ve Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonlarına bağlı oluşan kanserlerde aslında önlenebilir kanser türleri arasındadır.

Kanser taramaları sayesinde özellikle kolorektal ve servikal kanserlerde erken dönemde şüpheli lezyonların eksize edilmesi ile kanser gelişimi önlenebilir.

## 2.3. Kimlerde Kanser Gelişebilir?

Her bireyde kanser gelişebilir ancak kanser için en önemli risk yaş olduğu için yaşla birlikte kansere yakalanma riski de artmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde kanser vakalarının %58'ine 65 yaş üzerinde tanı konulurken, gelişmekte olan ülkelerde bu sıklık %40'tır. Yeni vakalar gelişmiş ülkelerde gelişen toplumlara göre hem erkeklerde (308 vs. 163) hem de kadınlarda (240 vs. 80) daha sık olmasına karşın ölüm oranları her iki faktör için benzer orandadır.

Kansere yakalanmak için diğer önemli bir risk ise ailevi risklerdir. Az sayıda kanser türü ailesel özellik göstermektedir.

## 2.4. Kanser Hastası Ne Kadar Yaşar?

Kanser hastalarında yaşam süresi kanser türü ve evresine göre değişmekle birlikte genellikle 5 yıllık yaşam oranı olarak bildirilmektedir. Tablo 1'de 5 yıllık yaşam süreleri bölgelere ve kanser türüne göre gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kanser hastalarında 5 yıllık yaşam süreleri

<b>Africa</b>										
Algerian registries	10 <sup>†</sup>	57 <sup>†</sup>	46 <sup>†</sup>	18 <sup>†</sup>	15 <sup>†</sup>	60 <sup>†</sup>	55 <sup>†</sup>	42 <sup>†</sup>	59 <sup>†</sup>	14 <sup>†</sup>
South Africa (Eastern Cape)	-	-	-	10 <sup>†</sup>	19 <sup>†</sup>	53	55	91 <sup>†</sup>	100 <sup>†</sup>	-
<b>Asia</b>										
Chinese registries	31	55	53	13	18	81	60	39	64	21
Indian registries	19	37	29	4	10	60	46	14 <sup>†</sup>	58	6 <sup>†</sup>
Indonesia (Jakarta)	18	28	58	20	12 <sup>†</sup>	78	65	40 <sup>†</sup>	44	40
Israel	29	69	67	14 <sup>†</sup>	24	87	66	42	94	50
South Korea	58	66	66	20	19	83	77	44	82	23
Mongolia	15	31	16	9	7	57	60	52	40	36
Thai registries	12	50	40	8	8	71	56	41	58	14
Turkey (Izmir)	17	53	45	14	10	79	61	39	81	33
<b>Northern America</b>										
Canada	25	63	63	18	17	86	67	38	92	55
US registries	29	65	64	15	19	89	63	41	97	52
<b>Central and South America</b>										
Brazilian registries	25	58	56	12 <sup>†</sup>	18	87	61	32	96	20 <sup>†</sup>
Chilean registries	18	43	38	8 <sup>†</sup>	6	77	51	32	89	16
Colombian registries	17	43	-	5	9	76	59	31	79	20
Ecuadorian registries	32 <sup>†</sup>	68	53	18 <sup>†</sup>	29 <sup>†</sup>	83	62	47	92	34
<b>Europe</b>										
Austria	33	63	62	13	18	83	66	42	91	46
Belgium	33	65	65	20	17	85	65	43	93	59
Czech Republic	23	55	50	7 <sup>†</sup>	12	80	65	37	83	46
Denmark	18	56	58	6	11	82	65	37	77	57
Finland	25	63	63	8	12	87	65	45	93	51
German registries	32	65	62	14	16	85	65	40	91	54
Italian registries	32	63	60	18	15	86	68	39	90	47
Poland	19	50	47	10 <sup>†</sup>	13	74	53	34	74	49
Slovenia	27	56	55	5	11	80	69	38	78	38
Spanish registries	27	59	58	16	13	84	65	38	87	52
United Kingdom	19	54	57	9	10	81	60	36	83	47
<b>Oceania</b>										
Australian registries	28	64	64	15	15	86	67	38	89	51
New Zealand	27	62	61	17	12	84	64	34	89	58

\*Survival rates are age-standardized. †Data are subject to limitations. Please see source.

Source: Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)62038-9

American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

## 2.5. Türkiye’deki Kanser İstatiksel Verileri

Türkiye’deki kanser verilerine cinsiyete göre istatistiksel olarak bakıldığında erkeklerde en sık görülen kanser türleri sırasıyla akciğer, prostat ve mesane kanseri iken kadınlarda en sık olarak meme, tiroid ve kolorektal kanser görülmektedir [11].

Türkiye’deki kanser verilerine mortalite açısından istatistiksel olarak bakılır ise her iki cins birlikte değerlendirildiğinde sık görülme açısından birinci sırada akciğer kanseri yer alırken ardından sırası ile mide kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri ve mesane kanseri olarak görülmektedir [11] (Tablo 2).

**Tablo 2.** Türkiye’de 2012 yılı kanser verileri

ERKEK	Hasta Sayısı	(%)	Ölüm	(%)	KADIN	Hasta Sayısı	(%)	Ölüm	(%)
Dudak, Ağız	939	1,1	316	0,5	Dudak, Ağız	563	0,9	187	0,6
Nazofarenks	588	0,7	300	0,5	Nazofarenks	191	0,3	97	0,3
Diğer yutak	320	0,4	226	0,4	Diğer yutak	88	0,1	63	0,2
Özofagus	1395	1,6	1288	2,2	Özofagus	1141	1,8	1052	3,2
Mide	5938	6,9	5085	8,7	Mide	4182	6,7	3577	11
Kolorektum	6889	8	4128	7	Kolorektum	5041	8,1	3030	9,2
Karaciğer	1537	1,8	1458	2,5	Karaciğer	690	1,1	659	2,0
Safra kesesi	747	0,9	693	1,2	Safra kesesi	513	0,8	482	1,5
Pankreas	2015	2,3	1944	3,3	Pankreas	1159	1,9	1120	3,4
Larinks	2672	3,1	1080	1,8	Larinks	177	0,3	71	0,2
Akciğer	21170	24	18953	32	Akciğer	3319	5,3	2962	8,9
Melanom	752	0,9	304	0,5	Melanom	800	1,3	326	1,0
Kaposi 1	153	0,2	73	0,1	Kaposi 1	68	0,1	32	0,1
Prostat	12650	14	7231	12					
Testis	1320	1,5	492	0,8					
					Meme	15230	24	5199	15
					Serviks uteri	1686	2,7	663	2,0
					Korpus uteri	3787	6,1	951	2,9
					Yumurtalık	2400	3,9	1588	4,8
Böbrek	2336	2,7	1562	2,7	Böbrek	1656	2,7	1094	3,3
Mesane	9396	10	4099	7	Mesane	1361	2,2	591	1,8
Beyin, SS	2087	2,4	1252	2,1	Beyin, SS	2401	3,9	1467	4,4
Tiroid	1434	1,7	259	0,4	Tiroid	7076	11	682	2,1
HL2	1067	1,2	510	0,9	HL2	541	0,9	261	0,8
NHL3	2894	3,4	1780	3,0	NHL3	2113	3,4	1304	3,9
Miyelom4	1082	1,3	850	1,4	Miyelom4	996	1,6	787	2,4
Lösemi	2442	2,8	1935	3,3	Lösemi	1693	2,7	1336	4,0
TOPLAM	85821	100	58715	100	TOPLAM	62143	100	33111	100

## 2.6. Bazı Kanser Tipleri ve Özellikleri

### 2.6.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri kanserden ölüm nedenleri arasında her iki cinste birinci sırada yer almaktadır. Etyolojide en önemli sorumlu sigara olup patogenezin %90'ından sorumlu tutulmaktadır. Sigaranın miktarı ve içilme süresi kanser gelişim riski açısından önemlidir [12-15].

Sigaradaki karsinojen maddeler DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşumuna sebep olmaktadır. Sigara dumanındaki en güçlü karsinojen nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon(NNK)'dır [16]. Radon sigaradan sonra en önemli etken olarak bildirilmektedir. Radon uranyumdan oluşan bir gazdır [17]. Asbest akciğer kanserine neden olan mesleki etkenler arasında birinci sırayı almaktadır. Silikan nedeni olup fibröz silikattan oluşmaktadır. Sanayi sektöründe ve ülkemizde İç Anadolu ve Doğu Anadolu'da evlerde kullanılmaktadır [18, 19].

Geçirilmiş ve kronik akciğer hastalıkları da akciğer kanseri risk artışına neden olmaktadır. KOAH, geçirilmiş tüberküloz, silikozis, interstisyel akciğer hastalıklarında akciğer kanser riskinde artışa neden olmakta olup aralarında en fazla riske sahip olan KOAH'dır [19]. Akciğer kanseri hastaları aile bireylerinde sigaradan bağımsız olarak 2,4 kat normal popülasyona göre akciğer kanseri gelişme riskine sahip olduğu bildirilmiştir [18].

Akciğer kanseri sıklıkla lokal bası, metastatik bulgular ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak semptomlara yol açmaktadır [21]. En sık semptomlar arasında öksürük, kanlı balgam, kilo kaybı, nefes darlığı yer almaktadır. Tümörün vena cava superioru invaze etmesi veya basısı sonucu VCSS meydana gelmektedir [20, 21]. VCSS en sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülmektedir. Ayrıca pancoast tümörü, perikard metastazı, frenik sinir tutulumuna bağlı hıçkırık, plörotik göğüs ağrısı görülebilmektedir [20-22]. Akciğer kanserleri hematojen yayılım ile en sık olarak merkezi sinir sistemine metastaz yapmaktadır. Paraneoplastik sendromlar en sık olarak KHAK'larda görülmektedir. Uygunsuz ADH sendromu, ektopik ACTH salınımı sıklıkla KHAK'da görülmektedir. PTHrP salınımı ile gelişen hiperkalsemi tablosu ise epidermoid kanserde görülmektedir [20].

Akciğer kanseri tanısında hikâye ve fizik muayeneden sonra ilk istenecek tetkik posteroanterior ve lateral akciğer grafisidir. Muhtemel tümör dışında tümöre eşlik edecek atelektazi, plevral effüzyon, mediastinal LAP açısından dikkat edilmesi gereken bir tetkiktir [23]. Akciğer kanseri tanısında ve özellikle evrelemesinde toraks CT en sık kullanılan tetkik olup, endobronşial lezyonlar açısından ise fiberoptik bronkoskopi tercih edilmektedir [24]. Akciğer kanserinde MRG; pancoast tümörü, kranial metastaz, vertebralara, mediastinal yapılara invazyon ve metastazlara yönelik olarak istenilebilecek tetkiktir. Akciğer kanseri tanı, evrelendirme, takip ve radyoterapi planlanmasında sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir [25].

### **2.6.1.1. Akciğer Kanseri Tipleri**

Akciğer kanseri küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %20'lik kısmını KHAK'leri oluşturmaktadır olup prognozu, seyri ve tedavisi farklı olduğundan ayrı bir grup olarak incelenmektedir [26].

#### **2.6.1.1.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri**

##### **Adenokarsinom**

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %20-40'lık kısmını oluşturmaktadır. Genç kadınlarda sık görülen akciğer kanser tipidir. Bronkoalveolar tipinin sigara ile ilişkisi olmadığı bilinmektedir. Skar zemininde de gelişebileceği bilinmektedir. Metastaz riski yüksek olup periferik yerleşimlidir. Bronkoalveolar tipte iyi diferansiyon mevcut olup anaplazi yoğunluğu azdır [27].

##### **Skvamöz Hücreli Kanseri**

KHDAK'lerinin yaklaşık olarak %30'luk kısmını oluşturmaktadır. Santral yerleşimli tümörler olup erkek cinsinde daha sık görülmektedir. Santral yerleşimli olduğundan erken teşhis edilip uzak metastaz yapma eğilimi periferik yerleşimlilere göre nispeten daha azdır. İyi diferansiye olanlara nazaran kötü diferansiye olanlarda uzak metastaz yapma olasılığı daha yüksektir [27].



## **Büyük Hücreli Kanser**

KHDAK'lerinin yaklaşık olarak %10-15'lik kısmını oluşturmaktadır. Kötü diferansiye olup erken dönemde uzak metastaz yapma olasılığı yüksektir [27].

### **2.6.1.1.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri**

Tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturur. Erkek cinsinde daha sık görülmekte olup santral yerleşimlidir. Çok mitoz gösteren hücrelerden oluşmakta olup damarlara penetrasyon sık görülmektedir. Nöroendokrin hücrelerden köken alıp hormon salgılanmasına ve paraneoplastik sendromlara yol açmaktadır [27].

### **2.6.2. Prostat Kanseri**

Kansere bağlı ölümler arasında 3.sırada yer almaktadır [29]. Prostat %70 glandüler, %30 fibromuskuler stromadan oluşmaktadır. Stromadaki düz kas yapısı ejakulasyonda prostatik sekresyonun üretraya boşalmasını sağlar [30].

Prostat kanseri sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır [31]. Genetik yatkınlığın kanserler içerisinde en fazla olduğu kanser tipidir [32]. 50 yaş altında birinci derece akrabasında prostat kanseri öyküsü olanlarda prostat kanseri gelişme riski normal popülasyona göre 7 kat artmıştır [33]. Yüksek yağ içerikli besinler seks hormonlarının sentezini artırdığından prostat kanseri riskini artırmaktadır [35]. Hemen hemen her kanserde olduğu gibi prostat kanseri riski sigara içimi ile artmaktadır [35].

PSA prostat kanserinde en önemli markerdir. Hem tanıda hem tedavide hem de tedavi sonrası izlemde önemlidir. 50 yaş üzeri erkeklerde her 2 yılda bir PSA rutin bakılmalıdır. 4 ng/ml'nin üzerindeki değerler risk teşkil etmektedir. Radikal prostatektomi sonrası PSA 15-21 gün içinde normal seviyelere inmektedir [36].

### 2.6.3. Meme Kanseri

Meme kanseri dünyada her 8 kadından birinde görülmektedir. Kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık mortaliteye neden olan kanserdir.

Meme anatomik olarak pektoralis major kası üzerindedir. 2-6. kostalar arasında bulunmaktadır. Meme tübüloalveolar yapıda süt üreten bir organdır. Süt üreten lobül ve aktarımı sağlayan duktuslardan oluşmaktadır. Memenin ana lenfatik drenajı aksiller lenf nodlarına olmakta ayrıca supraklavikuler ve internal mamarial lenf nodlarına da drene olmaktadır.

Meme kanserinin insidansı sosyodemografik ve beslenme alışkanlıklarına bağlıdır [39]. Meme kanserlerinin %40'lık kısmı erken evre, %40'lık kısmı metastatik ileri evre, %20'lik kısmı lokal ileri evrede tespit edilmektedir. Meme kanseri olgularının çoğunluğu menopozdan sonra görülmekte olup yaklaşık ¼ oranında menopozdan önce görülmektedir [40]. Meme kanserinde ölümler genellikle 50 yaşın üzerinde daha sık olarak görülmektedir. Meme kanseri genellikle 35 yaş altındaki hastalarda daha agresif seyretmektedir [41].

Meme kanseri patogenezinin memenin östrojen ve progesterona maruz kalması ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır [43]. Meme kanseri patogenezinin sorumlu genler; 17.kromozomda BRCA-1 ve p53 genleri ile 13.kromozomdaki BRCA-2 genidir [42, 43].

Meme kanserinin en sık görülen tipi invaziv duktal kanser olup gelişim basamaklarında önce duktus epitelinde atipik duktal hiperplazi, karsinoma insitu ve takiben duktal karsinom gelişmektedir. Bu basamaklar uzun yıllar içerisinde gelişmektedir [44]. Meme kanseri ayrıca genetik marker bulunmasına göre; luminal A, luminal B, cerb-B2 pozitif ve bazaloid tip olarak ayrılmaktadır. Luminal A ve luminal B tiplerinde ER pozitif olarak saptanır ve prognozu diğer tiplere göre daha iyidir. Yavaş progresyon gösterir. Cerb-B2; ER ve PR genellikle negatiftir. Cerb-B2 pozitiftir. Prognozu kötüdür ve progresyonu hızlıdır. Bazaloid tipte b (triple negatif) genellikle ER, PR, Cerb-B2 negatiftir. Kötü prognostik olup aşırı hızlı progresyon gösterir.

Meme kanserinde prognostik belirteçler:

Tümör boyutu; tümör boyutu arttıkça sağkalım azalmaktadır. Multiple primer tümör cerrahi uygulanacak hastalarda prognostik faktördür [45].

ER ve PR (+) olan hastalar hormonal tedaviye daha iyi cevap verirler. Bu olguların metastazları genellikle kemik metastazı olup uzun survey ile seyrederekler. ER ve PR (-)

olanlar kötü prognoz gösterip erken dönemde nüks ederler ama kemoterapiye daha iyi yanıt verirler. Ki-67; hızlı bölünme özelliğindeki hücrelerin indirekt olarak tespit edilmesinde kullanılır.

Meme kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi tümörün indifferansiye olması, nekroz içermesi, artmış vaskülarite, nükleer grade'in yüksek olması kötü prognostik belirtilerdir [46].

## **2.6.4. Gastrointestinal Kanserler**

### **2.6.4.1. Mide Kanseri**

Genellikle adenokarsinom tiptedir. Nadir olarak leiomyosarkom ve non-hodking lenfomada görülmektedir. Mide kanserlerinin çoğu 50 yaş üzerinde görülmektedir [47]. Mide kanseri erkek cinsiyette daha sık görülmektedir [49].

Aslında mide kanseri öncesinde erken aşamada gastrit, ardından metaplazi, takiben displazi ve ardından takip eden süreçte kansere kadar ilerlemektedir [50].

Lauren mide kanserini iki tip olarak sınıflandırmıştır: Diffüz ve intestinal tip [48, 51, 52]. Ayrıca mide duvarı tutulumuna göre erken ve ilerlemiş mide kanseri olarak da ikiye ayrılmıştır. Erken tip mide kanserinde lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza ve submukoza tutulmuş olup muskularis tabakanın tutulmadığı tiptir. İlerlemiş mide kanserinde muskularis propria tabakasını geçmiş, invaziv, uzak metastaz ile birlikte olabilen, progresif seyir gösteren ve tedavi yanıtı iyi olmayan tiptir [48, 51].

Mide kanseri etyolojisinde H.pylori enfeksiyonu, EBV enfeksiyonu, sigara, alkol kullanımı, tuzlu ve turşu türünde besinler, ızgara ve kızarmış yiyecekler, konserve yiyecekler suçlanmaktadır. Ayrıca mide ülser operasyonları sonrası anastomoz yerlerinden kaynaklanan maligniteler etyolojide sorumlu tutulmaktadır. Sebze, meyve, yeşil çay ve sarımsak tüketiminin mide kanserinin önlenmesinde etkin olduğu belirtilmektedir [53-55]. Mide kanseri etyolojisinde genetik etkenler arasında tip A kan grubu, pernisiyöz anemi, aile öyküsü, herediter nonpolipozis kolon kanserleri, Li-fraumeni sendromu suçlanmaktadır

Mide kanserinde kötü prognoz kriterleri; erkek cinsiyet, ECOG II-III-IV olması, proksimal tutulum, infiltratif makroskopik tip, diffüz histolojik tip, ilerlemiş mide kanseri, lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon olması sayılabilir.

Mide kanserinde en sık görülen semptom dirençli ve inatçı karın ağrısı, ciddi kilo kaybı, proksimal mide tümörlerinde ise disfajidir. Bulantı ve erken doyumluk da karşılaşılan semptomlar arasında yer almaktadır [56]. Mide kanserinde demir eksikliği anemisi sık görülmekte olup masif GIS kanama tablosu nadiren görülmektedir [56]. Mide kanserinde paraneoplastik sendrom olarak karşımıza ani ortaya çıkan sebaroik keratoz, akantozis nigrikans çıkabilir [57].

Mide kanseri tanısında en önemli ve ilk basamak tetkik gastroskopedir. Erken dönemde mide kanseri saptanabilmektedir. Gastroskopide tespit edilen ülserlerden mutlaka biyopsi alınmalıdır hatta multipl biyopsiler alınmalıdır [58]. Diffüz tip mide kanseri gastroskopi ile atlanabilir. Kuşku duyulan vakalarda mutlaka ısırma biyopsisi yapılmalıdır [59]. Mide kanserinde abdominopelvik CT preoperatif, evreleme ve metastazların tespiti açısından önemli bir görüntüleme tekniğidir ama 5 mm'den küçük lezyonları atlayabilir [60, 61]. Mide kanserinde tümörün derinliği ve lenf nodu tespiti açısından endoskopik USG daha değerlidir [62].

#### **2.6.4.2. Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanserler erkekler arasında en sık görülen 3., kadınlar arasında en sık görülen 2. kanser tipidir. Kanserden ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır [63]. Kolorektal kanserlerin çoğunluğu sol kolon ve rektumdan kaynaklanmaktadır [64]. Çoğunluğu adenokanser tipinde olup ortalama 70 yaş civarında görülmektedir. Ailesinde kolorektal kanser öyküsü olanlarda bu sınır 55 yaşa kadar gerilemektedir [65].

Kolorektal kanserlerin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu tahmin edilmektedir. Hayvansal yağ ve kırmızı et tüketiminin risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur [66]. Alkol tüketimi ve sigara içiminin de kolorektal kanser riskini artırdığı belirtilmektedir [67, 68]. Yüksek lif içerikli besin, sebze ve folat içerikli besin tüketimi kolorektal kanserden koruyucu faktör olduğu belirtilmiştir [80].

VKİ normal değerlerin üzerine çıktıkça muhtemel insülin direncine bağlı olarak kolorektal kanser riskini artırmaktadır [69]. Artmış fiziksel aktivite ile muhtemel kolon motilitesinin hızlanması ve insülin direncinin azalmasına bağlı olarak kolon kanseri riskini azaltmaktadır [70]. NSAII ve COX-2 inhibitörlerinin kullanımının kolorektal kanser gelişimini azalttığı belirtilmektedir [71]. Streptococcus bovis enfeksiyonu mekanizması

bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalarda kolorektal kanser riskini artırdığı tespit edilmiştir [72].

Genetik faktörlerden ailevi polipozis kolide 5. kromozomun uzun kolunda APC geninde delesyon mevcuttur. Delesyon sonucu tümör süpresor genlerin yokluğuna bağlı olarak kolorektal kanser riskinde artış tespit edilmiştir [72, 73]. Herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromları yani Lynch sendromu olarak da bilinen, OD geçiş gösteren ve kolonda polip olmaksızın seyreden sendromlarda hMSH2 ve hMLH1 mutasyonuna bağlı olarak DNA tamir genlerindeki etkilenme sonucu kolorektal kanser riski artmaktadır [72, 73]. İnflamatuvar barsak hastalıklarında on yıldan sonra kolorektal kanser gelişim riski özellikle ülseratif kolitte artmaktadır [72].

Kolorektal kanser patogenezinde varsayılan tablo DNA hipometilasyonu ile başlayıp APC tümör süpresor geninin inaktivasyonu ile devam etmektedir. DNA tamir genlerindeki inaktivasyon, K-ras protoonkogen mutasyonu ile devam ederek gelişmektedir [74, 75].

Sağ kolon kanserli hastalar sıklıkla anemi, lokalize edilemeyen karın ağrısı, kilo kaybı gibi semptomlar ile başvurur iken sol kolon kanserli hastalar rektal kanama, kabızlık, tenesmus, dışkı çapında incelleme semptomları ile başvururlar [67, 76].

Kolorektal kanser tanısında ilk yapılması gereken rektal muayene ve gaitada gizli kan değerlendirilmesidir. Tanıda altın standart kolonoskopi, rektoskopi, rektosigmoidoskopi incelemeleridir [76, 81]. Tümör markerlarının hastalığın tanısında yeri yoktur. Hastalığın progresyonunun ve tedavi takibinde çalışılması önerilmektedir [78].

Kolorektal kanserde kötü prognoz kriterleri; erkek cinsiyet, genç yaş, ileri evre, yüksek CEA düzeyi, sağ kolon lokalizasyonu, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tip, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, obstrüksiyon ve perforasyonun olmasıdır.

## **2.7. Kemoterapotik İlaçların Sınıflandırılması, Endikasyonları ve Genel Yan Etkileri**

Kemoterapotik ilaçların sınıflandırılması, endikasyonları ve genel yan etkileri şu şekilde sınıflandırılır [79, 84].

## **2.7.1. Alkilleyici Ajanlar**

### **2.7.1.1. Cisplatin**

Akciğer kanserleri, baş boyun tümörleri, testis, over kanserlerinde kullanılmakta olup önemli yan etkileri miyelosupresyon, nefrotoksisite, ototoksisite ve periferik nöropatidir.

## **2.7.2. Antimetabolitler**

### **2.7.2.1. Fluorourasil:**

Pankreas, meme, over, kolon, mide kanserlerinde kullanılmakta olup önemli yan etkileri miyelosupresyon, mukozit, diyare, fotofobi ve serebral ataksidir.

## **2.7.3. Antibiyotikler**

### **2.7.3.1. Doksorubisin**

Meme, akciğer, pankreas, mide, tiroid kanserleri, sarkomlarda kullanılmakta olup önemli yan etkileri miyelosupresyon, kardiyomyopati, mukozit ve alopesidir.

## **2.7.4. Farklı Yapıda ilaçlar**

### **2.7.4.1. İrinotekan**

Kolorektal kanserlerde kullanılmakta olup önemli yan etkileri miyelosupresyon, diyare, bulantı ve kusmadır.

### **2.7.4.2. Dosetaksel**

Baş boyun tümörleri ve meme kanserlerinde kullanılmakta olup önemli yan etkileri miyelosupresyon, ateş, ödem ve nöropatidir.

### **2.7.4.3. Paklitaksel**

Over ve meme kanserlerinde kullanılmakta olup önemli yan etkileri miyelosupresyon, mukozit ve nöropatidir.

#### **2.7.4.4. Gemcitabin**

Sitozin arabinozid analogu olup antiviral olarak kullanılırken antitümöral etkisi tespit edilmiştir [137]. Etkisini DNA sentezini inhibe ederek gösterir [138, 140]. Pankreas kanserinde kullanılmakta olup önemli yan etkileri periferel nöropati ve anoreksiyadır.

#### **2.7.5. Kemoterapotik İlaçlara Bağlı Nefrotoksisite**

KT'ler böbrekte başlıca proksimal tübül, distal tübül ve glomerülde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır [82]. Glomerül fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak GFR'de azalma, serum kreatinin ve proteinüride artma görülmektedir.

Proksimal tübül hasarına istinaden proksimal tübül su ve birçok elektrolitin başlıca absorpsiyon yeri olduğundan hasarında serum sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfat seviyelerinde azalma görülmektedir. Distal tübül hasarında ise idrar alkali olur ve osmolalite artar [83, 84].

Kanser hastalarında nefrotoksisite açısından hastanın yaşlı olması, bilinen böbrek hastalığı olması, hipovolemi, kombine KT uygulanması, farklı nefrotoksik ajanlar ile birlikte KT uygulanması (aminoglikozidler gibi), tedavi esnasında radyokontrast maddeye maruz kalınması riski artırmaktadır [85, 86]. Alkilleyici ve biyolojik ajanlar doza bağlı olarak GFR'de azalmaya neden olurlar

Nefrotoksik antineoplastik ilaçlar şunlardır;

1. Alkilleyici Ajanlar: Cisplatin, karboplatin, siklofosfamid, ifosfamid, streptozosin
2. Antimetabolitler: Metotraksate, 5-fluorourasil
3. Antitümör Antibiyotikler: Mitomisin
4. Biyolojik Ajanlar: IFN-alfa, IFN-gama, IL2

#### **2.7.5.1. Sıklıkla Kullanılan Antineoplastik Ajanların Nefrotoksik Etkileri**

##### **2.7.5.1.1. Cisplatin**

Platin türevi antineoplastik bir ajandır [79]. Antimikrobiyal ve immünsupresif özelliği de mevcuttur [88]. DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozarak etki eder. Hücre döngüsünde döneme özgü olmayan bir ilaçtır [89, 90]. Cisplatine karşı gelişen

direnç ilacın kullanımını kısıtlayan faktörlerden biridir [91, 92]. Cisplatin hipoksik ortamda etkisi azalmadığından dolayı nekrotik dokuda etkili bir ilaçtır [93]. Cisplatin kan viskozitesini artırdığından tümöral kitlenin kan akımının azalmasına neden olur [94, 95]. Kanser kemoterapisinde tek başına veya kombine tedavide kullanılmaktadır. Genitoüriner kanserler, akciğer kanseri, özefagus kanseri gibi birçok solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Cisplatinin nefrotoksisite yanında ciddi ototoksisite, immunsüpresyon ve periferik nöropati gibi yan etkileri mevcuttur [99].

Cisplatin böbrek tutulumunun ilk dönemlerinde distal ve toplayıcı tübülleri etkileyerek tübüllerde dilatasyon ve birikim ile giden akut tübüler nekroz gelişimine sebep olmaktadır. Proksimal tübülde doz bağımlı nefrotoksisite görülmektedir [96]. Tek doz cisplatin kullanımına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir [97]. Nefrotoksik etki esas olarak doz ile ilişkili olup tekrarlayan platin maruziyetinde geri dönüşümsüz böbrek hasarı gelişebilmektedir [98]. Cisplatin nefrotoksik yan etkisi karboplatine göre daha fazla olup miyelosüpresif yan etkisi karboplatine göre daha az olarak tespit edilmiştir [79, 99, 100]. Cisplatin kendisi gibi nefrotoksik, ototoksik, nörotoksik olan aminoglikozidler ile birlikte kullanılır ise yan etki potansiyeli artmaktadır [101]. Cisplatin etoposid ile birlikte kullanılır ise KHAK tedavisinde sinerjistik etki ile etkisi artmaktadır [101].

Cisplatinin nefrotoksik etkisi özellikle hipertonic solüsyonlar ile hidrasyon sağlanarak azaltılmaktadır [88, 99]. Ayrıca mannitol uygulanmasının cisplatinin böbreklerden atılımını hızlandırdığı belirtilmektedir [102, 103]. Hidrasyon ve mannitol uygulanması dışında amifostin de cisplatin ile normal hücrelerde şelat oluşturarak yan etkisini azaltmaktadır [104, 105]. Hipertonic sodyum klorür, sodyum tiyosülfat, N-asetilsistein ve dietilditiyokarbamatın cisplatinin nefrotoksik etkisini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur [106].

#### **2.7.5.1.2. Siklofosfamid**

Alkilleyici ajanlardandır. Aktif metaboliti olan fosforamid mustarda dönüşerek etkinlik göstermektedir. DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozarak etki eder. Hücre döngüsünde döneme özgü olmayan bir ilaçtır [107].

Siklofosfamide bağlı nefrotoksisitede nefronun tüm yapıları etkilenir. En sık proksimal tutulumla bağlı olarak glukoz, aminoasit, protein, fosfat, bikarbonat kaybı ile seyretmektedir. En önemli yan etkisi hemorajik sistittir. Birkaç saat içinde gelişip günler



hatta haftalar içerisinde düzelir [108]. Ciddi hemorajik sistit böbrek yetmezliği hatta ölüme kadar gidebilir [109]. Hemorajik sistit riskini azaltmak için mesane irrigasyonu, diüretiklerle beraber hidrasyon ve mesna kullanılabilir.

Mesna (2-merkapto-etan sülfonat) tiyol bileşimidir. Serbest sülfidril grupları ile siklofosfamidin toksik metabolitleri olan akrolein ve 4-hidroksiokzafosforinle birleşerek toksik olmayan bileşikler oluşturup, nefrotoksik etkilerini hızla kaybederek idrar ile hızla atılmalarını sağlamaktadır [110].

#### **2.7.5.1.3. İfosfamit**

Proksimal tübül hasarına yol açar. İfosfamit tedavisi sırasında Fankoni sendromu ve osteomalazi gelişebilir.

#### **2.7.5.1.4. Metotreksat**

Serum kreatinin artışı yanısıra hematüriye neden olabilir. Metotreksatın nefrotoksik etkilerini azaltmak için idrarın alkalinizasyonu önemlidir. Folinik asit ile antagonizasyon sağlanabilir [111].

### **2.7.6. Sıklıkla Kullanılan Antineoplastik Ajanların Hepatotoksik Etkileri**

#### **2.7.6.1. Alkileyici Ajanlar**

##### **2.7.6.1.1. Siklofosfamit**

Fosforamid mustard ve akrolein ilacın aktif formu olup ileri derece sitotoksiktir. Siklofosfamit karaciğer enzim yüksekliği yapabilmesine rağmen hepatotoksik değildir [112, 113].

##### **2.7.6.1.2. 5-FU**

Karaciğerde metabolize edilmekte olup oral alımlarda karaciğer hasarı yapmadığı tespit edilmiştir [116]. Aktif metaboliti olan fluorodeoksiüridin kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında intraarterial uygulandığı zaman hepatotoksik olduğu tespit edilmiştir [117].

### **2.7.6.1.3. Gempitabin**

Reversibl olarak karaciğerde transaminaz yükselmesine sebep olduğu tespit edilmiştir [118].

## **2.7.6.2. Antitümör Antibiyotikler**

### **2.7.6.2.1. Doksorubisin**

Antrasiklin türevi bir antibiyotik olup karaciğerde metabolize olmaktadır [119]. Doksorubisine bağlı karaciğer hasarı nadiren görülmüş olup bazı vakalarda transaminaz ve bilirübin yüksekliği yaptığı gösterilmiştir [120].

### **2.7.6.2.2. Paklitaksel-Dosetaksel**

Karaciğerden elimine edilmekte olup karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır [121].

## **2.7.6.3. Topoizomeraz İnhibitörleri**

### **2.7.6.3.1. Etoposit**

Standart doz kullanımında hepatotoksik olmadığı, itrahının safra ile olduğu belirtilmektedir [122]. Yüksek doz kullanımında hiperbilirübinemiye, transaminaz yüksekliğine ve ALP yüksekliğine sebep olmaktadır [123, 124].

### **2.7.6.3.2. İrinotekan-Topotekan**

Topoizomeraz I inhibitörüdür. Karaciğerde glukorinidasyon ile inaktive edilmekte olup transaminaz ve bilirübin yükselmelerine sebep olabilmektedir [125].

## **2.7.6.4. Platinler**

Cisplatinine bağlı olarak normal dozlarda az da olsa transaminaz yüksekliği görülmektedir. Karboplatine bağlı hepatik yetmezlik ve veno-okluziv hastalık geliştiği bildirilmiştir [126].

## **2.8. Sistatin C**

### **2.8.1. Sistatin C'nin Klinikteki Yeri**

Sistatin C 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Düşük molekül ağırlıklı ve alkali pH'da olması nedeniyle glomerüllerden filtre olur [127, 128]. Sistatin C inflamatuvar olaylarda etkin olup enfeksiyonlara karşı savunmada rol almaktadır [127]. Sistatin C nöroendokrin hücrelerde daha fazla oranda bulunur [128].

### **2.8.2. Sistatin C'nin Kullanım Alanları**

Böbrek fonksiyonlarının takibi;

Akut böbrek yetmezliği, GFR'de hızlı azalma, elektrolit dengesinde bozulma, asit-baz dengesinin bozulması ile kendini gösteren bir tablodur. Böbrek fonksiyonu değerlendirmede kullanılan kreatinin hastanın yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmektedir. Sistatin C ve diğer bazı düşük molekül ağırlıklı proteinler böbrek fonksiyonların yansıtma daha duyarlıdır. Bunlar içerisinde sistatin C inflamatuvar, immünolojik ve malign hadiselerden etkilenmemektedir [129].

Sistatin C malign hastalıklarda böbrek fonksiyonlarındaki erken dönem bozulmaları takip amacı ile kullanılmıştır [130, 131]. Serum sistatin C çalışılırken kreatinin klerensinde olduğu gibi idrar toplamaya gerek olmaması, ucuz ve az bir serum örneği ile çalışılması özellikle maligniteli çocuklarda daha uygun bir tetkik olduğu ortaya konulmuştur [130].

Lenfoproliferatif hastalıklar;

Serum b2 mikroglobulin/sistatin C oranının artması lenfoproliferatif hastalık açısından değerlidir. Bakteriyel menenjitlerde sistatin C düzeyi azalmış olarak tespit edilmiştir [132]. Bazı malignitelerde prognostik anlamı olduğu öngörülmüştür [133, 134, 135]. Kardiyak ve malign hastalıklar dışında yaşlı hastalarda mortalite açısından sistatin C önemli bir göstergedir [136].

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tanı alıp tedavi olan hastalar dâhil edildi. Hastaların takibi aynı onkoloji uzmanı tarafından yapıldı. Çalışma ile ilgili Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.11.2015 tarihinde 45/2015 sayılı etik kurul kararı alındı. Çalışmaya Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında tedavi alan toplam 298 hasta dâhil edildi. Hastaların 178'i erkek (%60) 120'si kadın idi (%40).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yeni tanı olarak kanser tanısının konulması
2. Daha önceden her hangi bir kanser tedavisi almamış olmak

Çalışma dışında bırakılma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. İkincil veya üçüncül kanser tanısı olması,
2. Çalışmaya dâhil olmak istememesi,
3. Kemoterapi almasını engelleyecek düzeyde multipl komorbiditesi olması,
  - a. Dekompanze kalp yetmezliği,
  - b. Diyaliz gerektirecek kronik böbrek yetmezliği,
  - c. Kontrol edilemeyen diyabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyonların birlikteliği,
  - d. Oksijen kondansatörü gerektirecek düzeyde kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı,
  - e. Daha önceden ciddi immünsüpresyon tedavisi gerektirecek romatolojik hastalık,
  - f. Transplantasyon öyküsü olması,
4. ECOG performansının durumunun 3 veya 4 olması,
5. Kemoterapi için kontrendikasyon oluşturan diğer durumların olması.

#### 3.2. Kemoterapi Kararı

Kanser tanısı konulduktan sonra hastalar rutin fizik muayene, anamnez, ayrıntılı laboratuvar değerlendirme sonrası bilgisayarlı tomografi, MRI veya PET-BT ile

evrelendirilerek cerrahi tedavi alabilecek hastalar öncelikle operasyona yönlendirildiler. Onkoloji konseyinde neoadjuvan tedavi kararı çıkan hastalara önce neoadjuvan tedavi uygulandı. Hastalar daha sonra adjuvan veya metastatik tedavi seçeneklerine evrelerine göre tedavileri planlandı. Her kemoterapi öncesi rutin biyokimyasal değerlendirmeleri ve 3 ayda bir hormonal tetkikleri, vitamin D düzeyleri istendi.

Kemoterapi her hastaya ayrı olarak tümör tipine, evresine, hastanın performansı ve diğer organ fonksiyonlarına göre karar verildi.

### **3.3. Onkolojik Sonlanımlar**

Genel tanımlar; hastalar tanı tarihlerinden itibaren takibe alınıp tanı sonrası herhangi bir sebeple gerçekleşen ölüme kadar geçen süre “genel sağkalım” olarak (GSK/OS), tanı sonrası tedaviyi takiben ilk progresyonun gözlendiği süreye kadar geçen süre ise “progresyonsuz sağkalım” (PSK/PFS), adjuvan hastaları için ise tanı konulduktan sonra progresyonun gözlenmediği süre ise “hastalısız geçen süre” (HGS/DFS) olarak tanımlandı.

### **3.4. İstatiksel Analiz**

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student’s t-test veya non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Paired Sample test ile hesaplandı. Sağkalım analizi için ise Kaplan Meier Eğiris Cox regresyon analizi kullanıldı. Tüm P değerleri çift yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Metod:

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği’ne kanser tanısı olarak ilk kez başvuran ve tedavileri başlanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hasta kabulü 2014-2015 tarihleri arasında yapılarak tedavi bitimleri sonrası tüm hastalar ölümlerine kadar takibe alındı. Hastaların başlıca böbrek, karaciğer fonksiyonları

kemoterapi ile değişimleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin D düzeyleri, ürik asit ve serum sistatin C düzeyleri değerlendirilerek onkolojik sonlanımlar ile ilişkilerine bakıldı.

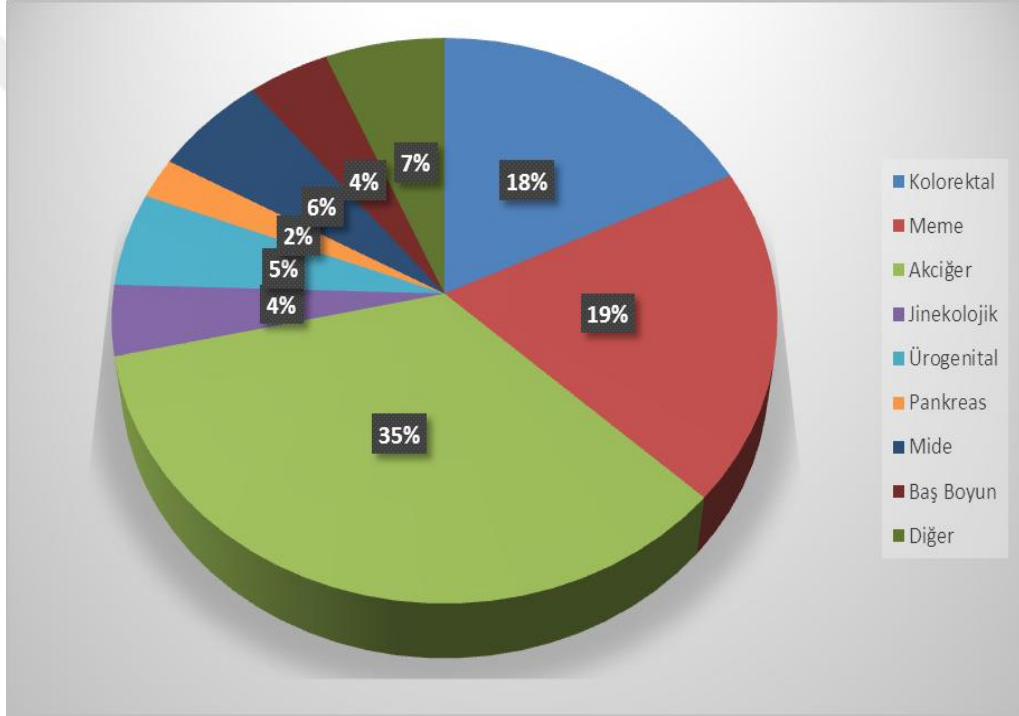
**Tablo 3.** Laboratuvar testlerinin referans aralıkları

TEST ADI	TEST BİRİMİ	ALT SINIR	ÜST SINIR
WBC(LÖKOSİT)	K/uL	4000	11000
NEU(NÖTROPİL)	K/uL	1800	7700
PLT(TROMBOSİT)	K/uL	150000	450000
HCT(HEMATOKRİT)	%	35(KADIN -39)	45(KADIN- 49)
HGB(HEMOGLOBİN)	g/dL	14(KADIN -12)	18(KADIN -16)
CRP(C-REAKTİF P)	mg/dL	<3	
ÜRE	mg/dL	5	15
KREATİN	mg/dL	0,6	1,2
AKŞ(AÇLIK K.Ş)	mg/dL	70	106
ÜRİK ASİT	mg/dL	3,5(KADIN -2,6)	7,2(KADIN -6,0)
TOTAL BİLİRUBİN	mg/dL	<1,4	
DİREKT BİLİRUBİN	mg/dL	<0,3	
ALBUMİN	g/dL	3,5	5,5
ALT	U/L	10	40
AST	U/L	10	40
LDH	U/L	220	450
GGT	U/L	10(KADIN -7)	49(KADIN -32)
ALP	U/L	38	155
Ca(KALSIYUM)	mg/dL	8,9	10,1
SİSTATİN	Mg/L	0,48	0,98
CPK	U/L	24(KADIN -24)	190(KADIN - 170)
TSH	MIU/ml	0,35	5,5
VİTAMİN-D	ng/mL	22	67

## 4. BULGULAR:

### 4.1. Genel Özellikler

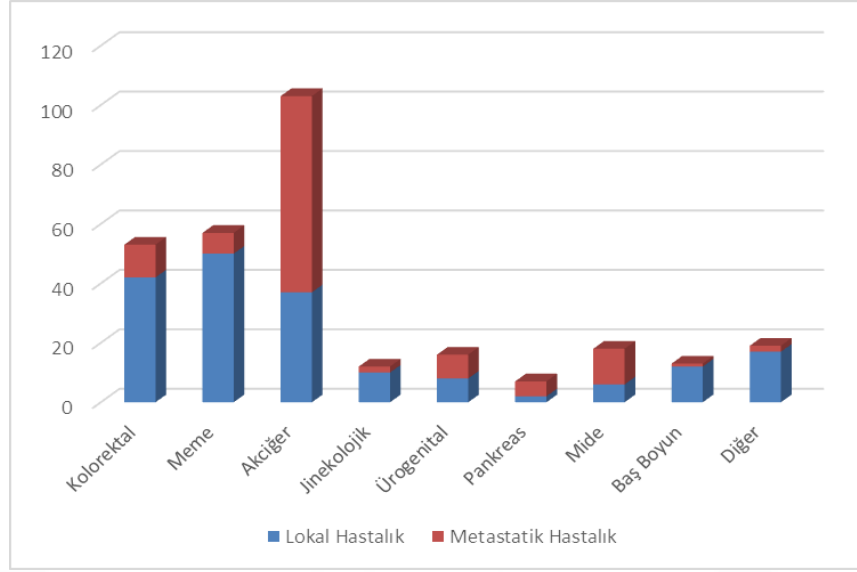
Çalışmaya Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında tedavi edilen toplam 298 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60 ( $\pm 12$ ) idi. Hastaların 178'i erkek (%60) 120'si kadın idi (%40). Hasta popülasyonunun tümör tiplerine göre dağılımına bakıldığında en sık görülen 3 kanser tipi akciğer, kolorektal ve meme kanserleri olup literatür ile uyumlu idi. Hastaların tümör tipine göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Araştırma grubunda kanser sıklıkları

Çalışma sonlandığında hastaların 174'ünde (%58) ölüm gerçekleşmişti. 124 hasta (%42) ise halen yaşıyordu. Tüm çalışma grubunda ortalama sağkalım 9 (1-54) ay iken ortalama genel sağkalım ise 12,5 (1-68) ay olarak saptanmıştı.

Hasta grubu heterojen olması sebebiyle evreleme metastatik ve lokal hastalık olarak sınıflandırıldı ve buna göre 114 hasta (%34) metastatik evredeyken kalan 184 hasta (%66) erken evre ve lokal ileri evredeydi. Tümör tiplerine göre evrelerin dağılımı ise Şekil 6'da gösterilmiştir.



**Şekil 6.** Tümör tiplerine göre evrelerin dağılımı

Komorbid durumlara bakıldığında ise 66 hastada (%22) hipertansiyon, 48 hastada (%16) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 36 hastada (%12) diyabet, 15 hastada (%4.5) kronik renal yetmezlik öyküsü mevcut idi. Tiroid fonksiyon testlerine ulaşılabilen hastalar içerisinde 7 hastada klinik hipotiroidi, 8 hastada klinik hipertiroidi tanı anında mevcuttu. Tedavi başlanmadan önce 25 hasta (%8.3) düşük vücut kitle indeksine sahipti (<20kg/m<sup>2</sup>), 48 hasta (%16) ise VKİ değerleri >30(kg/m<sup>2</sup>) olarak saptanmıştı.

Hastaların tanı anındaki bazal biyokimya ve hemogram değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

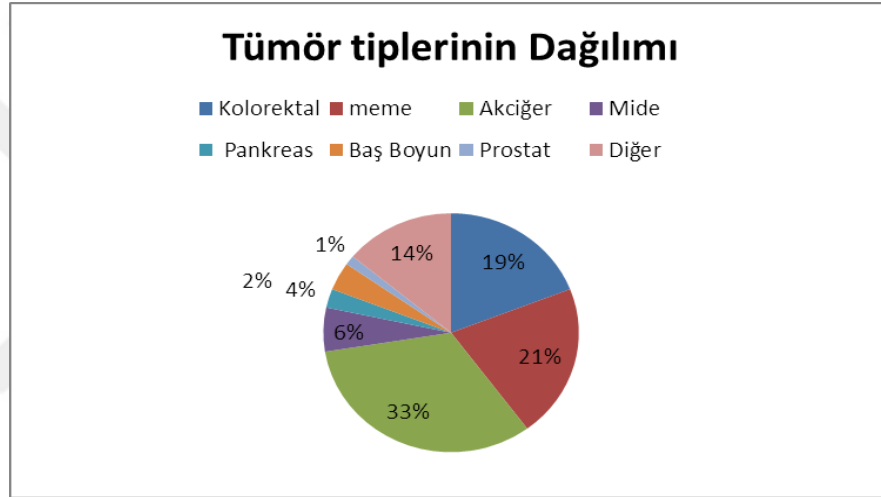
**Tablo 4.** Tanı anında biyokimyasal parametreler ve hemogram değerleri

	Ortalama	IR/Standart Deviasyon
<b>AKŞ(mg/dl),</b>	102	36
<b>Kreatinin(mg/dL)</b>	0.79	0.4-6
<b>AST(U/L),</b>	27	9-400
<b>ALT(U/L),</b>	25	5-380
<b>GGT(U/L),</b>	63	12
<b>T.Bil(mg/dL),</b>	0.8	0.3
<b>Kalsiyum(mg/dL),</b>	9.3	0.9
<b>WBC K/mm<sup>3</sup></b>	7300	3400
<b>HCT(%L),</b>	37	16
<b>PLT (K/mm<sup>3</sup>)</b>	285000	115000
<b>CRP (mg/dL)</b>	3.1	0.1-41



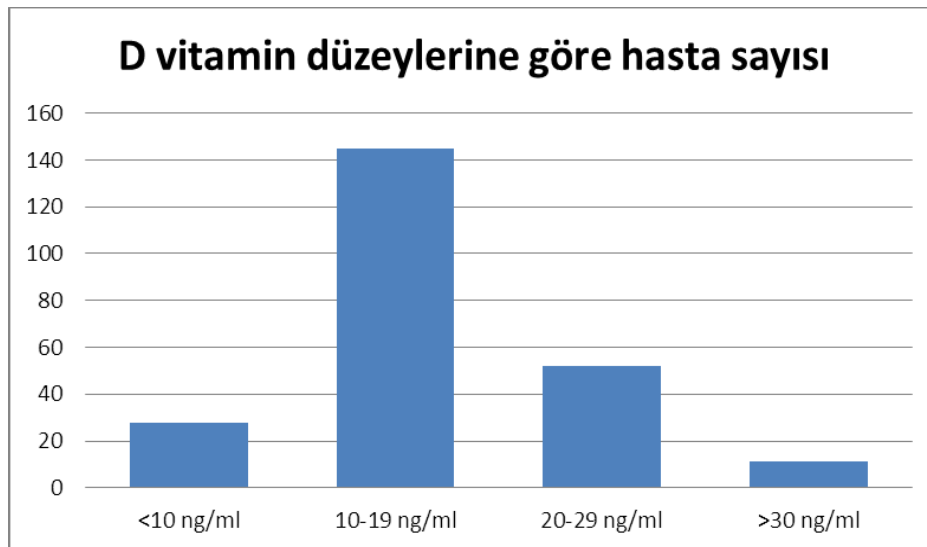
## 4.2. Vitamin D Genel Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastaların 236 hastanın vitamin D düzeyleri ölçülmüştü. Hastaların yaş ortalaması  $60\pm 12$  olup 137 erkek (%58) 99 hasta kadın idi (%42). Hasta popülasyonunda en sık akciğer kanseri 77 hasta (%32), meme kanseri 49 (%21) ve kolorektal kanser 45 hasta (%19) sıklıkta iken 14 hasta (%6) mide, 9 hasta prostat, 6 hasta pankreas ve 36 hasta (%15) diğer kanser tiplerinden oluşmaktaydı. Evrelere göre ayrıldığında evre 1 kanser 44 hasta (%18,6), evre 2 kanser 81 hasta (%34,3), evre 3 kanser 33 hasta (%14) ve 78 hasta (%33) evre 4 kanserden oluşmaktaydı (Şekil 7-8).



Şekil 7. Araştırma grubunun evrelere göre dağılımı

Hasta popülasyonumuzun %90'ında tanı anında vitamin yetersizliği saptandı.



Şekil 8. D vitamini değerlerine göre hasta sayısı

Genel olarak progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) değerlerine bakıldığında PFS medyan 5,3 (0,5-96) ay iken OS ise 8,4 (1-98) ay olarak saptandı.

**Tablo 5.** Araştırma grubunun D vitamin ve diğer biyokimya değerleri

	N	Ortalama	Standart Sapma	Yüzdeler		
				25	50	75
D VİT(ng/mL)	236	17,4741	8,25340	12,5750	16,2500	20,4000
AKŞ(mg/dl)	236	110,12	34,387	90,00	101,50	116,25
KREATİNİN(mg/dL)	236	1,1172	4,11811	,7100	,7850	,9600
AST(U/L)	236	25,35	38,393	15,00	18,00	23,00
ALT(U/L)	236	26,16	39,395	11,00	16,00	26,00
LDH(U/L)	236	278,10	346,492	182,75	209,50	254,75
ALP(U/L)	236	104,56	100,101	68,00	86,00	109,00
GGT(U/L)	236	54,51	107,488	18,00	28,00	44,25
KALSİYUM(mg/dL)	236	9,3588	,85558	9,1000	9,4000	9,8000
HCT(%L)	236	36,707	5,0398	33,400	36,700	39,775
PLT(K/mm <sup>3</sup> )	236	291817,797	110809,5388	220000,000	273500,000	349750,000

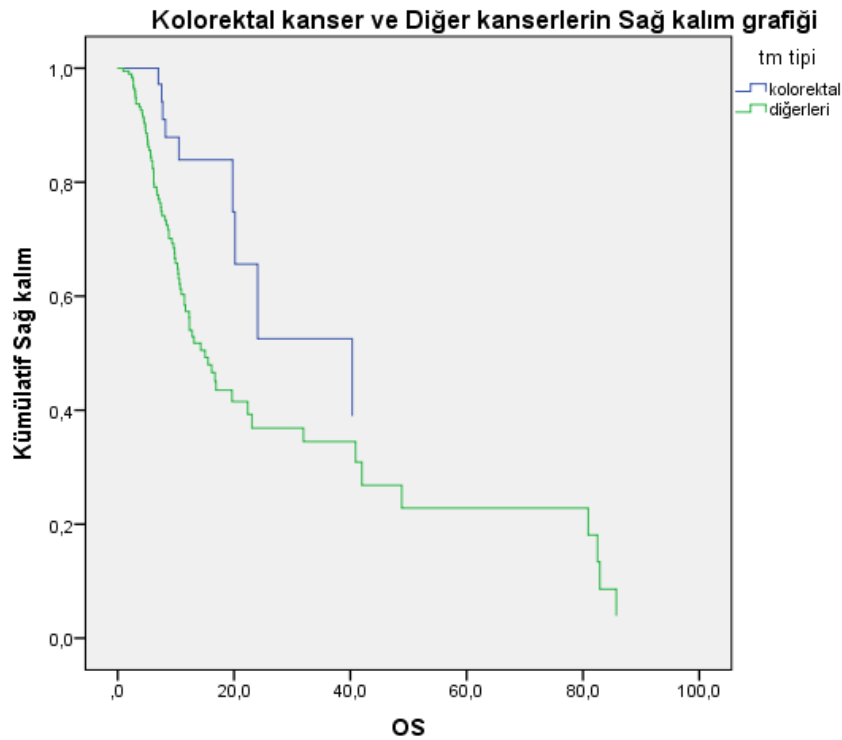
Hastaların genel karakteristik bulguları ve laboratuvar değerleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, hormon değerleri) ile vitamin D düzeyleri arasında ilişkiye bakıldığında; vitamin D düzeyi ile cinsiyet, boy ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulduk (Tablo 6). Vitamin D düzeyleri kadın hastalarda erkeklere göre daha düşük saptandı, kısa boylu olanlarda da uzun boya göre daha düşük bulundu. Kan hematokrit düzeyleri yüksek hastalarda ise serum vit D düzeyleri daha yüksek bulundu. Yaş, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyonları ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Genel hasta popülasyonuna baktığımızda başlangıç vitamin D düzeyleri ile genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (PFS için P=0.45, HR 0,98-1,036, OS için P=0.1, HR 0,99-1,045). Tüm kanser tipleri beraber değerlendirildiğinde kanser ile vit-D düzeyi arasında ilişki yok iken kanser tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kolorektal kanser ile başlangıç vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk (p=0,027, HR 1.11). Sağkalım eğrisi Şekil 9'da belirtilmiştir. Diğer kanser tipleri için ise istatistiksel anlamlı bir değer bulunamadı (Meme, akciğer, prostat, mide ve diğer tipler). Genel sağkalımda PFS ile benzer şekilde, bazal vitamin D düzeyleri sadece kolorektal kanserler ile OS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (P=0,037, HR 1,1). Diğer kanser tiplerinde anlamlı bir ilişki bulunamadı. Özetle vitamin D düzeyleri kolorektal kanser tanısı olan hastalarda genel sağkalım ve

progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olarak bulundu, bu sonuçta koleraktal kanser tanımlı hastalarda vitamin D düzeylerinin takibi ve replasmanının kanser gidişatı ile daha yakın ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 6.** Vitamin D düzeyi ile ilişkili durumlar

		D-VİT	CİNSİYET	BOY	HCT
D-VİT	Pearson Correlation	1	-,235**	,236**	,158*
	Sig. (2-tailed)		,000	,001	,015
	N	236	236	178	236
CİNSİYET	Pearson Correlation	-,235**	1	-,611**	-,223**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,001
	N	236	236	178	236
BOY	Pearson Correlation	,236**	-,611**	1	,019
	Sig. (2-tailed)	,001	,000		,806
	N	178	178	178	178
HCT	Pearson Correlation	,158*	-,223**	,019	1
	Sig. (2-tailed)	,015	,001	,806	
	N	236	236	178	236

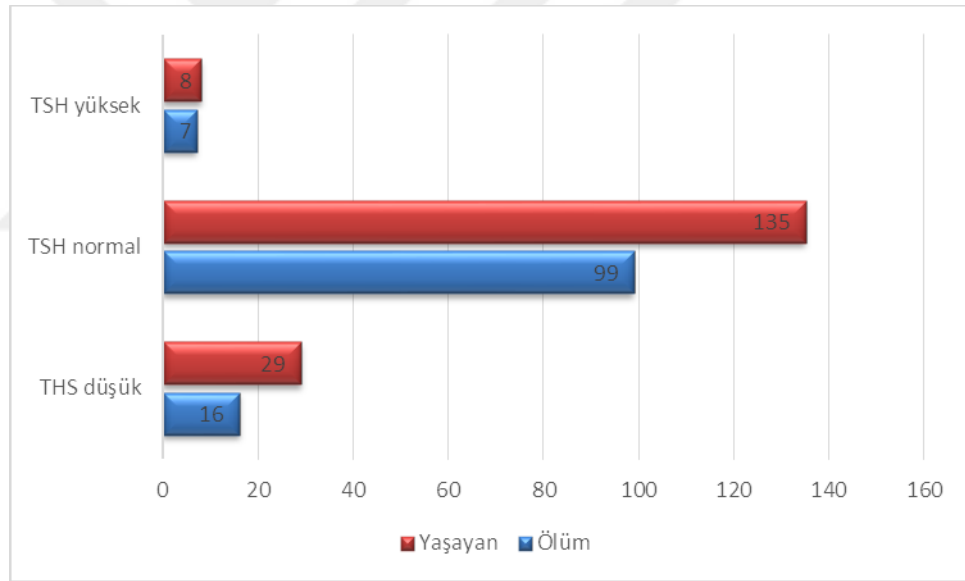


**Şekil 9.** Genel sağkalım grafiği

### 4.3. Tiroid Fonksiyonları

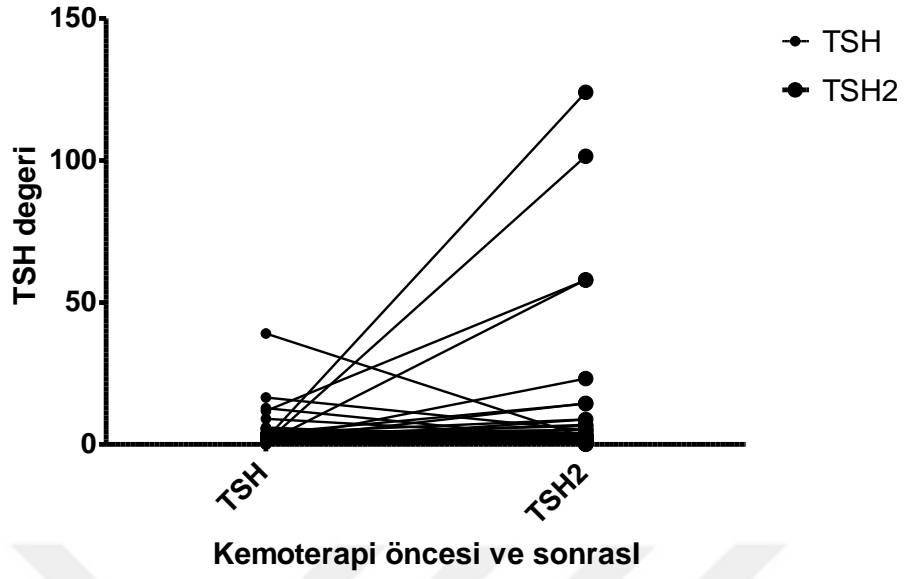
Çalışma grubunda 293 hastanın bazal TSH değerlerine ulaşılabildi. Hastaların ortalama TSH değerleri 1.0  $\mu\text{U}/\text{mL}$  (0.001-39) olup, yaklaşık %15 hastada hipertiroidik ( $<0.4\mu\text{U}/\text{mL}$ ) düzeyde, %5 hastada ise hipotiroidik ( $>4.8\mu\text{U}/\text{mL}$ ) düzeyde saptandı.

Hipotiroidik hastaların %70'i klinik hipotiroidi, %30'u subklinik hipotiroidi, hipertiroidik hastaların ise ancak %10'u klinik hipertiroidik kalan %90'ı subklinik hipertiroidiye sahipti. TSH değeri ile OS ve PFS arasındaki korelasyona baktığımızda OS ile TSH arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (CI %95; Pearson katsayısı 0.117, P:0.046) ancak PFS ile anlamlı bir ilişki yoktu (CI %95; Pearson katsayısı 0.069, P:0.24). Cox regresyon analizinde ise OS ile TSH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (P=0.6). Ölüm ve yaşayanların oranları ise Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. TSH düşük, normal veya yüksek olanlar içerisinde ölüm ve yaşam oranları

Kemoterapi sonrasında takip edilen hastaların TSH değişimlerine Paired T test ile bakıldığında ise anlamlı bir değişim bulunamadı (1.9'a karşın 2.5, P= 0.099). Takiplerde öncesi ve sonrası saptanan 167 TSH normal hastanın 10 tanesinde (%6) TSH değerleri 5  $\mu\text{U}/\text{mL}$  üzerine çıkarken, 18 hastada (%10) ise TSH değerleri  $<0.4 \mu\text{U}/\text{mL}$  altına düştü. Toplam olarak %16 oranda TSH değişikliği kemoterapi alan hastalarda görülmüş oldu (Şekil 11'de gösterilmiştir). Değişen TSH değeri ile OS ve PFS arasında yine anlamlı ilişki saptanamadı (P=0.34 ve 0.32, sırası ile).



Şekil 11. Kemoterapi öncesi ve sonrası TSH değeri

#### 4.4. Serum Ürik Asit Düzeyleri

Çalışmamızda UA düzeyleri artan hastalarda istatistiksel anlamlı olmasa da 1 aylık ortanca bir genel sağkalım artışı olduğu görüldü. Benzer şekilde anlamlı olmayacak şekilde bir progresyonsuz sağkalım artışı izlendi. UA düzeylerindeki değişimde ise istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır. UA düzeyi artan hastaların bazal UA düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü (4.4'e karşın 5.1 ve 5.6). UA artan grupta 10 hastanın (%7) serum UA değeri 10'un üzerine çıkmıştı.

Hastalar evrelerine göre metastatik ve metastatik olmayan olarak ayrıldığında ise metastatik hastalarda istatistiksel anlamlı olarak UA düzeyleri daha yüksekti ve yine kemoterapi sonrası daha fazla artış göstermişti. Tablo 7'de gösterilmiştir.

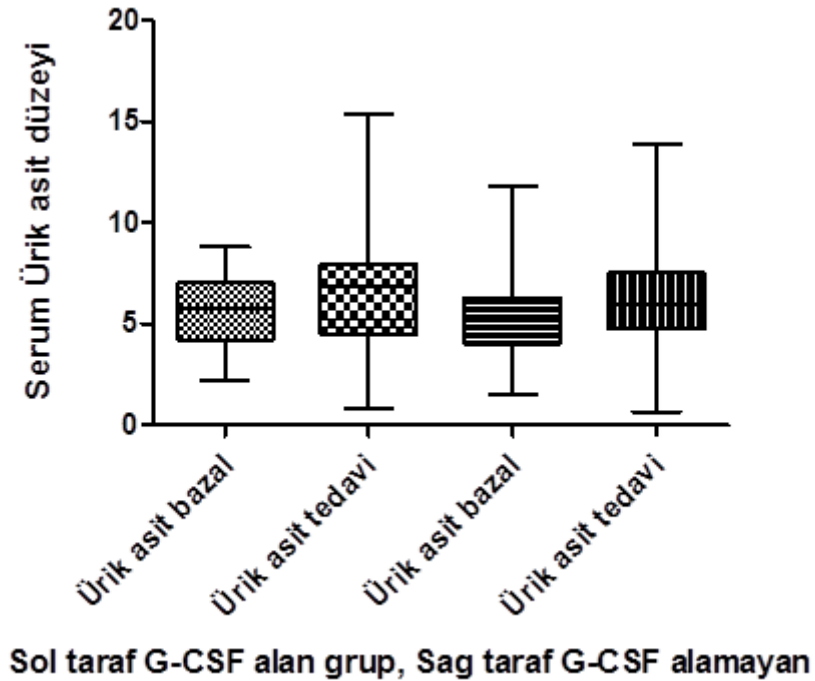
**Tablo 7.** Serum ürik asit değerlerinin evreye göre farkı

	Ürik asit başlangıç	Ürik asit tedavi sonrası
<b>Non-Metastatik</b>	135	135
ortalama	5.1	5.6
std.deviasyon	1.6	2.2
<b>Metastatik</b>	97	97
ortalama	5.5	6.8
std.deviasyon	1.8	3.5

UA başlangıç için p: 0.044,

UA tedavi sonrası için p: 0.001

GCSF kullanımı ile Serum UA değişimi metastatik ve metastatik olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunamadı (Şekil 12). Serum UA düzeyi tedavi sonrası metastatik olmayan hastalarda 6.3 vs 5.8 (p:0.28) olarak değişirken, metastatik hastalarda artış anlamlı değildi: 5.7 vs 6.7 (p:0.6 olarak bulundu).



**Şekil 12.** Serum ürik asit değişimi ile G-CSF arasındaki ilişki

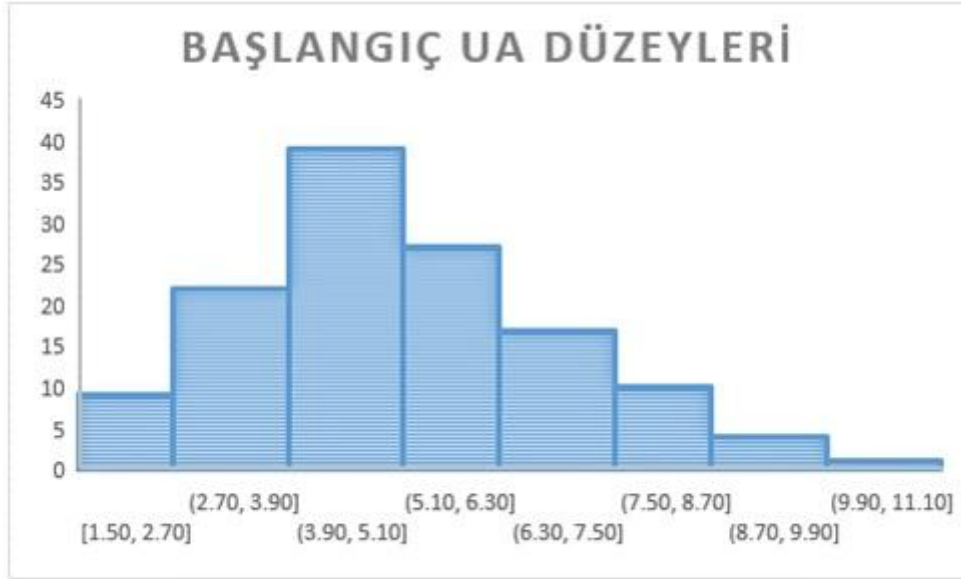
#### 4.4.1. Serum Ürik Asit Düzeyleri ve Değişimi

Çalışmamızda 272 hastanın serum ürik asit (UA) düzeylerine ulaşılmış olup 201 hastanın tedavi takip değerlerine de ulaşılabildi. Kemoterapi süresince hastaların 23’de (%11) UA düzeylerinde azalma, 48’inde (%24) stabil kalma ve 129’unda (%65) de serum UA düzeylerinde artış saptandı. Gruplara göre genel özellikler Tablo 8’de belirtilmiştir.

**Tablo 8.** Ürik asit düzeylerine göre genel özellikler

	UA Stabil kalanlar N 48	UA azalanlar N 23	UA artanlar N 129	P değeri
Yaş	61	62	61	0.3
Kilo	72	71	74	0.5
Boy	165	166	168	0.1
AKŞ	88	90	91	0.7
Kreatinin	0.85	0.96	0.9	0.2
WBC	8500	7100	6800	0.1
UA	5.6	5.1	4.4	0.007
UA(maksimum)	5.8	2.1	5	0.001
PFS (ay)	4.5	4.7	5.8	0.6
OS(ay)	7.2	7.9	8.9	0.8

Ürik asit ilk ve en yüksek değerlerin dağılımları da Şekil 13 ve 14’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Başlangıç ürik asit düzeyleri



Şekil 14. Ürük asit maksimum düzeyleri

#### 4.5. Sistatin C

Kemoterapi alan grubumuzda 156 hastanın sistatin C düzeylerine ulaşıldı. Hastaların 95'i erkek ve 6'i kadındı. 56 hasta çalışma sonunda ölmüş, 100 hasta yaşıyordu. Ortanca OS 9 ay iken ortanca PFS 6 ay olarak saptandı. 16 hasta erken evre, 83 hasta lokal ileri ve kalan 57 hasta metastatik yani evre 4 olarak ölçülmüştü. Çalışmanın ortalama kreatinin değeri 0.85 iken sistatin C değeri 1.05 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalar bazal değerlerine göre değerlendirildiğinde 8 hasta (%5) bazal kreatinin değerleri 1.3 üzerinde

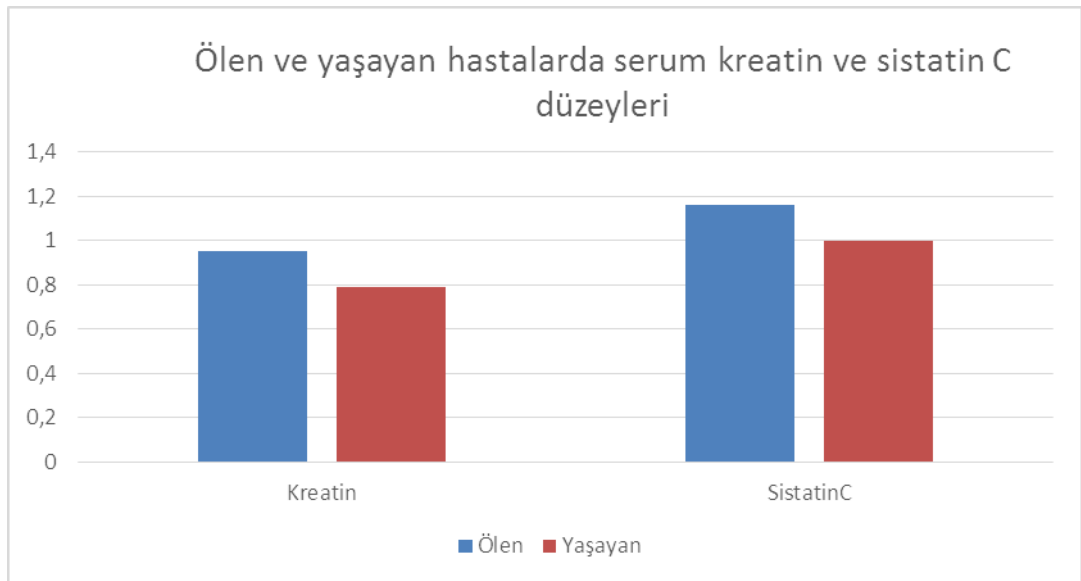


iken 28 hasta (%18) hastada sistatin C değerleri 1.3 ve üzerinde saptandı. Erkek ve kadınların kreatinin değerleri ve sistatin C değerleri kıyaslandığında erkekler kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek kreatinin ve sistatin C değerlerine sahipti (P değeri sırası ile 0.0001 ve 0.007). Şekil 15’de gösterilmiştir.



Şekil 15. Araştırma grubunda cinsiyete göre kreatinin ve sistatin c düzeyleri

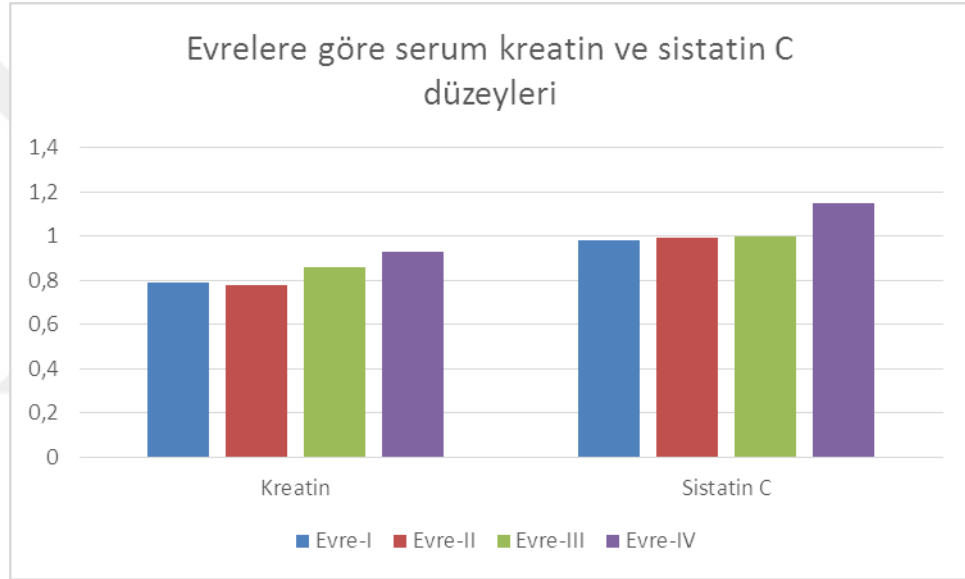
Ölen ve yaşayan hastalarda serum kreatinin ve sistatin C düzeylerine baktığımızda ise ölen hastalarda serum kreatinin ve sistatin düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p değeri sırası ile 0.001 ve 0.008). Şekil 16’da değerler gösterilmiştir.



Şekil 16. Ölen ve yaşayan hastalarda serum kreatinin ve sistatin c düzeyleri

Korelasyon analizine baktığımızda ise OS ile serum sistatin C düzeyleri arasında sınırda bir anlamlı korelasyon mevcut idi (korelasyon katsayısı -0.15, P=0.05) ancak PFS ile anlamlı bir ilişki bulunamadı. Serum kreatinin düzeyleri de OS ve PFS ile anlamlı bir ilişki göstermez iken serum sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttu (Korelasyon kat sayısı 1, P=0.0001).

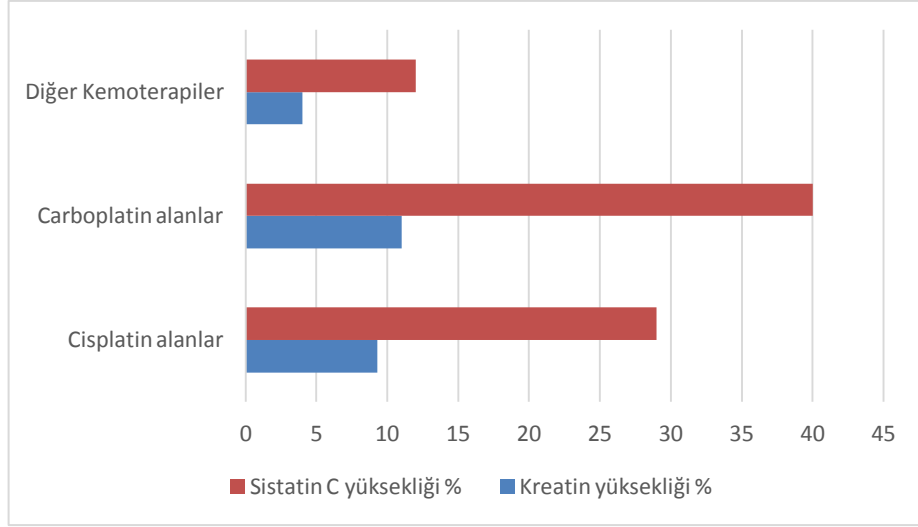
Serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri evrelere göre evre arttıkça hafif bir artış göstermekle birlikte sistatin C için istatistiksel bir anlam yok iken (P=0.07) serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel bir anlam mevcuttu (P=0.011). Şekil 17’de değerler verilmiştir.



**Şekil 17.** Evrelere göre serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri

Bu hastaların takibinde yaklaşık %55’inin hem serum kreatinin hem de sistatin C düzeylerine ulaşılabildi ve her 2 değer içinde istatistiksel anlamlı bir değişim olmadı (P değerleri sırası ile 0.3 ve 0.2).

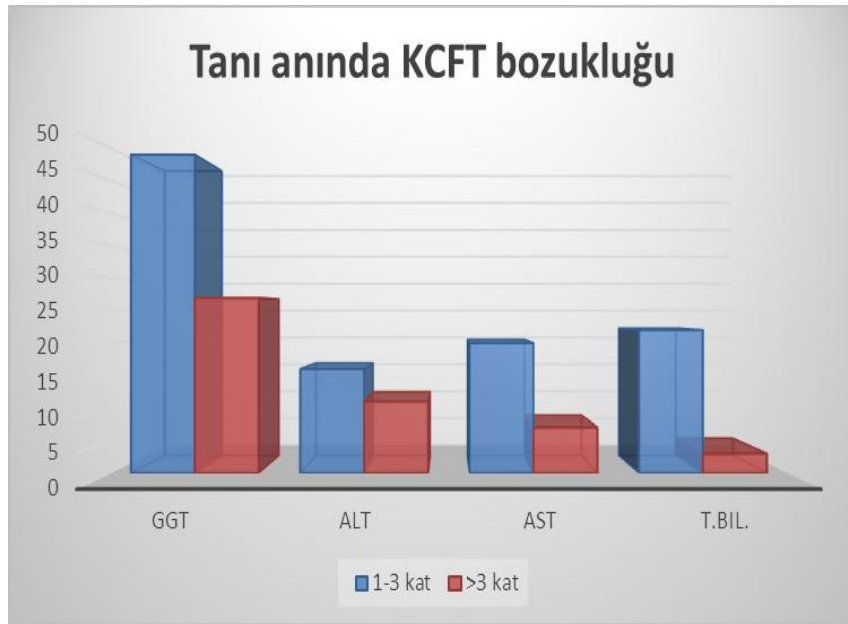
İlaçlara göre cisplatin, karboplatin ve diğer ajanlar olarak hastalar sınıflandırıldığında serum kreatinin yüksekliği en çok karboplatin alanlarda sonra cisplatin alanlarda görüldü ancak sistatin C yüksekliği serum kreatinine göre çok daha sık görüldü. Karboplatin alan her 10 hastanın 4 tanesinde (%40) sistatin C yüksekliği saptandı. Bu oran cisplatin alanlarda ise %29 olarak bulundu (Şekil 18).



**Şekil 18.** Kemoterapötiklere bağlı sistatin c ve kreatinin değışimi

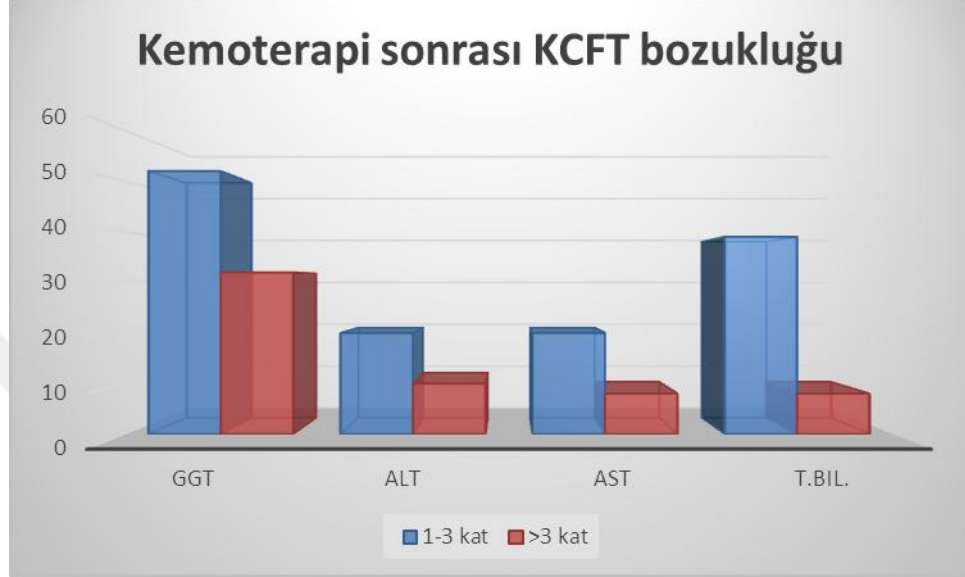
#### 4.6. Karaciğer Fonksiyonları ve Değişimi

Çalışmamızda 298 hasta karaciğer fonksiyon bozuklukları için değerlendirildi. 119 (%39) hasta metastatik olup %35'inde karaciğer metastazı mevcut idi. Karaciğer fonksiyon testlerinden en fazla yükseklik serum GGT yüksekliği olarak saptandı. 76 hastada (%23) serum GGT değerleri yüksek iken, bunu 27 hasta (%8.3) ile serum AST ve ALT yükseklikleri takip ederken total bilirubin değeri yüksekliği ise 25 hastada (%7.7) saptandı. Yükseklik derecelerine göre Şekil 19'da özetlenmiştir.



**Şekil 19.** Tanı anında KCFT bozukluğu

Kemoterapiyi takiben ise en fazla değişiklik serum total bilirubin düzeylerinde gözlemlendi. Serum bilirubin düzeyleri 8 hastada 10 kat kadar artış gösterdi ve bu hastalarda ya kemoterapi kesildi ya da ilaç değişikliğine gidildi. İkinci olarak ise serum GGT değişikliği gözlemlendi (Şekil 20).



Şekil 20. Kemoterapi sonrası KCFT bozukluğu

Serum bilirubin değerlerine göre sağkalım sürelerine bakıldığında normal, 1-3 kat ve >3 kat olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ve bilirubin değerlerinin normal kaldığı grubun daha yüksek genel sağkalıma sahip olduğu görüldü; 11 ay, 7.7 ay ve 3.5 ay sırası ile,  $P < 0.001$ . Progresyonsuz sağkalım da normal ve bilirubin 1-3 kat ve >3 kat olan hastalar arasında anlamlı fark gösterdi; 6.5 ay, 4 ay ve 2.2 ay, sırası ile,  $P = 0.01$ .

## 5. TARTIŞMA

Toplam 298 hastalık çalışmamızda, bölgede en sık gördüğümüz ilk 3 kanser türü akciğer, kolon ve meme kanseri olup, evre IV hasta oranı %34 olarak saptandı. Metastatik evre hastalık oranının literatüre göre daha yüksek olması dikkat çekiciydi. Tiroid kanserleri Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sık olmasına rağmen çalışmamızda bu oranın düşük olmasının temel sebebi bu hastaların nükleer tıp ve endokrinoloji uzmanlarınca takip edilemediydi. Prostat kanserinin düşük olma sebebi hastaların metastatik evreye ulaşınca hatta kontrol edilemeyen PSA düzeyleri ile karşılaşılınca ancak tıbbi onkologlara refere edilmelerine bağlanabilirdi. Çalışmamızda bölgemizde tedavi alan hastalarda kemoterapi ile hormonal ve biyokimyasal değişimler incelendi.

Vitamin D eksikliği ilk olarak Rickets hastalarında keşfedildikten sonra vitamin D'nin immün sistem, kemik sağlığı ve kanser üzerine birçok etkisinin olduğunu gösteren makaleler yayımlandı [139] ve bazı çalışmalarda özellikle <10 to 20 ng/mL [25 to 50 nmol/L]) değerler ile artmış ölüm riski bildirilmişti [140]. Diğer bazı çalışmalar ise vit-D eksikliği ile kanser arasında da bağlantı bulsa da bu ilişki vit-D düzeyi ile daha fazla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak şu ana dek hiçbir çalışmada vit-D desteği ile kanser sıklığında azalma gösterilemedi [141]. İlk olarak 1940'larda yükseklerde yaşam ile kanser arasında yüksek risk saptanması sonrasında ultraviyole-B ışını ve vit-D ile kanser ilişkilendirilmesi başlamış oldu. Literatürde yüzlerce çalışma invitro ortamda vit-D ile hücre proliferasyonu ve kanser ilişkisini göstermişti. Hayvan çalışmalarında da vit-D reseptör naive farelerde meme ve barsak kanseri öncü lezyonlarının geliştiği gösterildi [142-144].

Gözlemsel çalışmalarda vit-D düşüklüğü ile nerdeyse tüm kanserler arasında ilişki bulunmasına karşın Dünya Sağlık Örgütü'nün bu konu ile ilgili ayrıntılı analizlerinde aslında en büyük riskin kolon kanseri ile olduğu ortaya konuldu [141]. Bu bulgu daha sonra bir meta-analizle de desteklenmişti. Bu çalışmada her 4 ng/mL (10 nmol/L) vit-D yükselmesi ile kolorektal kanser riskinde %6'lık bir azalma olduğu ortaya çıktı [145]. Bu meta-analizdeki en yüksek hasta sayılı çalışmada yaklaşık 2500 hasta incelenmiş ve vit-D düzeyi 10-20 ng/mL (25-50 nmol/L) ile 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) arası hastalar kıyaslandığında düşük olan grupta 1.28 kat daha fazla kolorektal kanser saptanmıştı [146]. Bazı çalışmalarda da diğer kanser türlerinde (örneğin pankreas) artmış risk saptanmıştır [147].

Vitamin-D ile kanser sıklığı arasındaki prospektif gözlemsel çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Meme kanserinde yapılan bir meta-analizde serum vit-D düzeyi ile meme kanser arasında postmenopozal kadınlarda ters bir ilişki varken premenopozal kadınlarda anlamlı bir ilişki ortaya çıkmamıştır [148]. Postmenopozal kadınlarda vit-D düzeyleri 27 ve <35 ng/mL ise meme kanser riskinde azalma varken 35 üzeri değerlerde böyle bir ilişki yoktur. Prostat kanseri ile de tutarsız sonuçlar yayınlanmıştır. Bazı çalışmalarda risk azalması saptanırken bazılarında risk artışı ve daha agresif tümör seyri belirtilmiştir [149, 150].

Vitamin-D desteği alan kişilerde yapılan çalışmalarda da kanser riski sonuçları tutarsız çıkmıştır. Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında günlük 400 ünite vit-D replasmanının kolorektal kanser riskinde azalma yapmadığı ortaya çıkmışken çok daha küçük çaplı bir çalışmada 1100 ünite vit-D3 replasmanının genel kanser sıklığında azalma yaptığı sonucu bulunmuştur. Ancak bu konudaki geniş bir meta-analizde vit-D replasmanının kanser sıklığını azaltmadığı sonucuna varılmıştır [151-153].

Peki, bizim hastalarımızda durum nasıldı? Vit-D eksiklik ve yetersizliği birlikte değerlendirdiğimizde bölgemiz kanser hastalarında yaklaşık %90 eksiklik ve yetersizlik görülmekteydi. Bunun en muhtemel sebeplerinden birisi Doğu Karadeniz Bölgesi'nin iklimsel özellikleri olabilirdi. Onkolojik sonuçlanımlara baktığımızda ise vit-D düzeyi ile genel sağkalım ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulamadık, bu bulgu aslında literatür ile uyumluydu. Ancak alt grup analizlerine baktığımızda yine literatür ile uyumlu olarak KRK'lerinde vit-D ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlam bir ilişki bulundu. KRK hastalarında sağkalım diğer kanser türlerine göre daha yüksek bulundu. Bu nedenle vit-D düzeyi ile KRK arasındaki ilişki muhtemelen daha tutarlı olup belki evrelere göre ayırım yapılarak replasman tedavisi ile KRK riskinde azalma saptanabileceği görüşü savunulabilir.

Nefrotoksisite: Kanser kemoterapisinde kullanan birçok ilacın böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olmaktadır. Bu ilaçlar renal glomerülleri, tübülleri, intertisyumu ve mikrovasküler alanı etkileyerek hasar yapabilir. Klinik olarak da bu hasar asemptomatik kreatinin yüksekliğinden diyalize kadar gidebilen bir süreci içerebilir [154].

Böbrekler antineoplastik ilaçların major eliminasyon yeri olduğundan, renal yetmezlik bu ilaçların atılımında gecikme ve dolayısı ile ciddi toksisite artışına yol açabilir. Başlıca nefrotoksik olabilen antineoplastik ilaçlar; Bleomisin, Kapesitabin, Karboplatin,

Sisplatin, Crizotinib, Siklofosamid, Daunorubisin, Epirubisin, Eribulin, Etoposid, Fludarabin, Hydroxyurea, Ifosfamid, İmatinib, İrinotecan, Lomustin, Melfalan, Methotrexate, Mitomisin, Oksaliplatin, Pemetrexed, Sorafenib, Streptozosin, Topotekan [154].

İlaçların böbrekten atılımında en önemli iki yol glomerüler ve tübüler atılımdır. Glomerüler atılımda özellikle proteine bağlanmayan ilaçların eliminasyonunda önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle ilaçların doz ayarı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çok önemlidir. Kanser hastalarında serum kreatinin düzeyi %10 kadar normalden düşük saptanırken glomerüler filtrasyon hızı (GFR) %50 kadar azalmış ölçülebilir. Bu sonuç aslında kanser hastalarında halen standart non-invazif ideal GFR yöntemi bulunamamıştır [155, 156]. Antineoplastik ilaçların serum düzeyi de her ilaç için pratik bir yöntem değildir. Bu nedenle doz ayarlaması GFR'ye göre yapılmaktadır. GFR hesaplanmasında kreatinin klirensi 24 saat idrar ile yapılabilir ancak pek de pratik bir yöntem değildir [157]. Bununla birlikte tahmine dayalı matematiksel formülasyonlar klinik pratikte daha çok kullanılmaktadır [158]. Bunlardan en sık kullanılanlar ise Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]'dir. Bunlardan hangisi kanser hastaları için en idealdir sorusu halen net olarak cevaplanmamıştır. Bizim çalışmamızda %5 oranında bazal kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Ortalama GFR değeri ise 92 ml/dk olup GFR<60 ml/dk olan hasta oranı ise %10 olarak bulundu. Serum sistatin C düzeyleri ise başlangıçta %18 hastada normal değerlerden daha yüksek olarak bulundu. Kemoterapi sonrası değişimlerde de gerek sistatin C gerekse serum kreatinin değişiminde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamız genel olarak literatürle uyumlu idi ancak alt grup analizleri yapılmamıştı. Biliyoruz ki her ilaç aynı düzeyde nefrotoksik etki göstermiyordu. İlave olarak da her hasta ve hastalıkta nefrotoksisite için farklı risk faktörleri olabilir.

İlaçlardan özellikle sitotoksik platin türevleri pratikte sık kullanılan ve nefrotoksik olarak bilinen ilaçlardır. Sisplatin ve karboplatin en sık kullandığımız nefrotoksik ajanların başında gelmektedirler. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sisplatin kullanımı hakkında net veriler olmamakla birlikte serum kreatinin düzeyi 1.5 gr/dl üzeri olanlarda ikinci doz uygulaması önerilmemektedir. Doz azaltımı veya karboplatine geçişte hasta bazlı değerlendirilmeli çünkü birçok kanser türünde doz azaltımının veya karboplatine geçişin etkinliği bilinmemektedir [159, 160]. Karboplatin de sisplatinle oranla daha az nefrotoksik

etkiye sahiptir ancak hipomagnezemi daha fazla görülmektedir. Sisplatin sonrası karboplatine geçiş yapılan hastalarda da akut böbrek yetmezliği gelişebileceği de aklımızda olmalıdır [161]. Karboplatin dozu genelde AUC formülasyonu ile hesaplanmaktadır ancak bu formülasyonunda iki önemli eksik yönü; serum kreatinin değerleri uçlarda seyreden vakalarda ve obez hastalarda yanılmasıdır. Bu nedenle genelde AUC için GFR maksimum 125 olarak hesaplanmalı ve obezlerde de ideal kiloya göre hesaplama yapılmalıdır [162, 163]. Tüm bu zayıf yönler nedeniyle özellikle nefrotoksik ilaç alacak hastalar ve kemoterapi altında böbrek hasarı gelişen hastalarda ideal doz hesaplama yöntemi halen bulunamamıştır ve arayışlar devam etmektedir.

Sistatin C düzeyi bu araştırmalar içerisinde belki de en fazla yer bulandır. Sistatin glomerüllerden filtre olur ve geri emilimi yoktur ancak tübüllerde metabolize olur. Tüm nükleuslu hücrelerce sentezlenmektedir ve diyetset etkilenimi çok azdır hatta yoktur denebilir [164]. İlk zamanları sistatinin cinsiyet, boy ve kilodan etkilenmediği sanılsa da yeni çalışmalarda erkeklerde biraz daha yüksek olabileceği ve uzun boy ile aşırı kilolularda yüksek olduğu anlaşılmıştır [165]. NHANES III çalışmasında ayrıca 80 yaş üzerindeki kişilerde %50 daha yüksek saptanmıştır ancak bu veriler henüz GFR hesaplanmasında dikkate alınmamaktadır [166]. Ayrıca sistatin düzeylerinin hipotiroididen, hipertiroididen, inflamasyondan ve diyabetten de etkilenebileceği akılda tutulmalıdır [167]. Birçok çalışmada serum sistatin C düzeyinin hafif ve orta böbrek fonksiyon bozukluğunda serum kreatinininden daha hassas olduğu bulunmuştur ve bunun üzerine serum sistatin C düzeyi ile GFR hesaplama formüllerinde yer edinmiştir [168, 169, 170]. Ancak kanser hastalarında diğer metodlar için olduğu gibi tek başına sistatin C bazlı renal fonksiyon değerlendirilmesi ve kemoterapi doz ayarlaması halen kabul görmemiştir ve bu konuda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda cisplatin ve karboplatin alan hastalarda serum kreatinin yüksekliği gelişme oranından daha fazla serum sistatin C yükselmesi gözlenmiştir. Belki de sadece platin türevi alan hastalarda serum kreatinin ve sistatin C'nin birlikte değerlendirmesi ve GFR hesaplamasında bu iki değer birlikte istenmesi daha doğru olabilir.

Ürik asit; tümör yapım ve yıkım sürecinde serum ürik asit düzeyleri pürin bazılarının metabolizmasına bağlı olarak değişmektedir. Bu değişim özellikle hematolojik malignitelerde araştırma konusu olmuştur. Joo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum ürik asit (UA) düzeyleri akut miyeloid lösemi ve non-hodgkin lenfomada yüksek iken



aplastik anemide düşük bulunmuştur. Allojenik kemik iliği nakli sonrası UA düzeyleri düşerken 1. ay sonunda yanıt veren hastalarda ise serum UA düzeylerinde anlamlı artış sağlanmıştır [171]. Ürik asit antioksidan özelliği yanında birçok hastalıkla da ilişkilendirilmektedir. Artmış UA düzeyleri kardiyovasküler hastalık, solunum hastalıkları, renal hastalıklar ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir [172-174]. Azalmış UA düzeyi ile nöronal hasar ilişkilendirilmekle birlikte artmış düzeylerin nöroprotektif olabileceği düşünülmüştür [175]. İlginç olarak UA'nın antioksidan özelliği nedeniyle kansere karşı da koruyucu bir özelliği olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu sebeple yapılan araştırmalar ise çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Kuo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada azalmış UA düzeyi ile artmış kansere bağlı mortalite bulunmuşken, Strasak ve arkadaşları ise artmış UA düzeyi ile artmış total kanser mortalitesi arasında ilişki bulmuştur [176, 177]. Meta-analiz sonuçlarına bakıldığında ise serum UA düzeyi ile hematolojik kanser sıklığı arasında bir ilişki saptanmış ancak bu ilişki erkeklerde mevcut olup kadınlarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [178]. Mortalite ile ilişkiye bakıldığında ise bu sefer kadın hastalarda ve özellikle sindirim sistemi tümörlerinde artmış UA düzeyi ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [178]. Literatürde çelişkili sonuçlar bu konuda daha fazla çalışmanın gerekliliğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı olmasa da serum UA düzeyleri artan hastalarda 1 aylık daha fazla genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri mevcuttur. Ancak evrelere ve kanser tipine göre ayırım yapmamamız nedeniyle anlamlı sonuç bulamamış olabiliriz.

**Karaciğer fonksiyon bozuklukları:** Sitotoksik kemoterapi alan her hasta karaciğer fonksiyonları açısından yakından takip edilmelidir. Direkt olarak kemoterapinin yapabileceği hepatotoksisite, altta yatan karaciğer hasarının artması özellikle viral hepatit varlığında, karaciğer hasarına bağlı ilaç metabolizmasının değişerek ölümcül toksisitelerin oluşabileceği akılda tutulmalı ve bu hastalar yakından takip edilmelidir.

İlaçların karaciğer üzerine toksik etkileri aslında birçoğu idiosenkrotik kalan kısmı immünolojik veya metabolik hasar şeklinde olmaktadır [179]. Klinik pratikte kullandığımız birçok ilacın karaciğer fonksiyon bozukluklarında doz azaltımı veya kesilmesi gerekmektedir. Bu doz ayarlaması da serum bilirubin ve/veya ALT/AST değerlerine göre yapılmaktadır.

Belli başlı hepatotoksik ilaçlara kısaca bakarsak alkilleyici ajanlar nadiren karaciğer hasarı yaparlar [180]. Antimetabolit ilaçların hepatotoksisite potansiyelleri vardır ve sıklıkla doz ayarlaması gerekmektedir. 5-FU ve kapesitabin en sık kullandığımız antimetabolitler olup 5-FU'nun %90'ı karaciğerden dihidroprimidin dehidrogenaz enzimi (DPD) ile metabolize edilir. Bu enzim eksikliğinde ciddi FU toksisitesi görülebilmektedir [181]. Kapesitabin floropirimidinin oral formu olup sıklıkla bilirubin yüksekliği ile karaciğer hasarı yapar [182]. Gemcitabin diğer sık kullandığımız ajanlardan olup geçici transaminaz yüksekliği ile meşhur bir ilaçtır ve bu yükselmeler çok nadiren fatal hasar veya kolestatik tarzda hepatotoksisite yapabilir [183]. Pemetreksed yeni jenerasyon folat analogu olup hepatotoksisite riski olduğundan grade 3-4 hasarda mutlak doz ayarlamasına gidilmelidir [184]. Son olarak diğer sık kullanılan ajanlar taksanlar olup, geçici alkalin fosfataz, ATS ve bilirubin yükseklikleri %5-20 oranında bildirilmiştir. Taksanlar sitokrom P450 ile metabolize olurlar ve özellikle diğer medikasyonlarla birlikte kullanımında bu enzimi etkileyen ilaçlar kesilmeli veya değiştirilmelidir [187].

Bizim çalışmamızda ise 298 hastanın %39'sı metastatik evrede olup onların da yaklaşık üçte birinde karaciğer metastazı saptandı. En sık görülen karaciğer enzim yüksekliği GGT yüksekliği iken (%23 oranında) izole aminotransferaz yüksekliği %8, izole bilirubin yüksekliği %7.7 oranında saptandı. Kemoterapiyi takiben 10 hastada evre 3-4 bilirubin yüksekliği nedeniyle ilaç değişikliği yapıldı. Serum bilirubin düzeyleri ile sağkalım ilişkisine bakıldığında ise serum bilirubin düzeyi stabil kalan hastalarda diğer hastalara göre sağkalım daha yüksek saptandı.

Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonları vücudumuzda birçok organ fonksiyonu ve devamı için gereklidir. Bu nedenle kemoterapi öncesi TSH ve serbest T3 bazal değerleri ölçülmeli ve hastaların tiroid fonksiyonları kayıt altına alınmalıdır. Hipotiroidizm sıklığı popülasyonlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %5 sıklık bildirilmiştir. Hipertiroidizm sıklığı da yaklaşık %2-3 oranlarında bildirilmiştir [188]. Çalışmamızda 293 hastanın bazal TSH değerlerine ulaşılabildi. Hastaların ortanca TSH değerleri 1.0 µU/mL (0.001-39) olup, yaklaşık %15 hastada hipertiroidik (<0.4µU/mL) düzeyde, %5 hastada ise hipotiroidik (>4.8µU/mL) düzeyde saptandı. Hipertiroidi oranı literatüre göre daha fazla olması muhtemelen bölgenin özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle özellikle Karadeniz Bölgesi'nde rutin olarak her hastanın kemoterapi öncesi TSH, serbest tiroid hormonları ve hatta tiroid antikorlarının da bakılmasında fayda vardır. Tiroid

hormonlarının kemoterapi ile değişimi üzerine literatür bilgilerinin çoğu tirozin kinaz inhibitörleri ile ilgilidir. Tirozin kinaz inhibitörleri ile sıklıkla hipotiroidi gelişebilmekle birlikte hipertiroidi sıklığında artış bildiren çalışmalar mevcuttur [189, 190]. Sitotoksik kemoterapinin TSH üzerine etkisine baktığımızda ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Onkolojik sağkalım ile de istatiksels olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

## 6. ÖZET

Bölgemizde kanser hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu literatüre kıyasla daha fazla saptandı ancak kemoterapi ile tiroid hormonlarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Diğer sık gördüğümüz bir bulgu ise muhtemelen bölgenin mevsimsel özellikleri nedeniyle vit-D eksikliğinin sık rastlanmasıydı. Çalışma sonuçlarına göre özellikle kolorektal kanserlerde vit-D düzeylerinin takibi ve replasmanı daha fazla onkolojik sonlanım katkısı sağlayacağı kanısına vardık. Son olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu ve böbrek fonksiyonlarında bozulma; hastalığa, ilaca ve hastaya göre değişebilmekle birlikte her kemoterapi hastasında bu değerleri mutlaka takip edilmeli ve gerekli olduğunda tedavi modifikasyonları yapılmalıdır.



## 7. KAYNAKLAR

1. **WHO, 2006.**World Health Organization”Cancer”.
2. **URL-1,2016.**<http://turkkanser.org.tr/news> (22 Ağustos 2016)
3. **Akyol, H., 2004.**Kemoterapinin temel ilkeleri.XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, İzmir, 18-22 mayıs 2004.
4. **Gürgen, S.G., 2009.** Kemoterapi Uygulamasının Sıçan Ovaryum Follikülleri Üzerine Etkisi ve Çeşitli Antioksidanların Koruyucu Rollerinin Yapısalve İmmunohistokimyasal Düzeyde Belirlenmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
5. **Jemal, A., Clegg, L.X., Ward, E., Ries, L.A., Wu, X. and Jamison, P.M., 2004.**Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer 2004; 101(1): 3-27.
6. **Globocan 2012.** Corporate Center: American Cancer Society, Inc. 250 Williams Street, NW, Atlanta, GA 30303-1002 404-320-3333.
7. **Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., 2012.** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol.13(6):607-615.
8. **URL-2, 2014.**<http://vizhub.healthdata.org/gbd-cause-patterns> (15 Eylül 2014).
9. **Lozano, R., Naghavi, M. and Foreman, K., 2010.** Global and regional mortalityfrom 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematicanalysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet.2013;380(9859):2095-2128.
10. **URL-3,2014.**[http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability estimates cancer preventability-estimates-food-nutrition](http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability_estimates_cancer_preventability-estimates-food-nutrition). (16 Eylül 2014)
11. **Pisani, P., Parkin, D.M., Bray, F. and Ferlay, J., 1999.** Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999;83(1):18-29.
12. **Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E. and Adjei, A.A., 2008.** Non-small cell lungcancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo ClinicProceedings 2008 May;83(5):584-94. Review.
13. **Boffetta, P., Hecht, S., Gray, N., Gupta, P. and Straif, K., 2008.** Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncology 9 Temmuz 2008:666-75.46
14. **Mulshine, J.L, 1999.** Reducing Lung Cancer Risk. Chest, 1999; 116:493-496.
15. **Peto, R., Drby, S. and Deo, H., 2000.** Smoking, smoking Cessation, and lung cancer in the UKsince 1950: combination of national istatistics with two case control studies.British Medical journal 2000;321:323-9

16. **Köktürk, N., Öztürk, C. ve Kırışoğlu, C.E., 2003.** Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum*, 2003;5: 139–145.
17. **Wei, Q., Spitz and M.R., 1997.** The role of DNA repair capacity in susceptibility yo lungcancer: A review. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1997; 16: 295–307.
18. **Ruano Ravina, A., Figueiras. A. and Barros-Dios, J.M., 2003.**Lung cancer and related riskfactors: anupdate of the literature. *Public Health*, 2003; 117: 149–156.
19. **Rom, W.N.** Asbestos related lung disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA,Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ds. *Fishman’s Pulmonary Diseases andDisorders*, 3rd Ed.,New York: Mc Graw Hill, 1998; 877-891.
20. **Spiro, S.G. and Gould, M.K., 2007.** Colice GL İnitial evaluation of the patient with LungCancer: symptoms, signs,laboratory tests and Paraneoplastic syndromes. *Chest*2007; 132:149S-160S
21. **Kraut, M. and Wozniak, A., 2000.** Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, JohnsonDH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung cancer. 2nd Edition* Philadelphia:Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-534.
22. **Carr, D.T., Holoye, P.Y. and Hong, W.K., 1994.** Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA,Eds.*Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1994: 1528–1596.48
23. **Arıyürek, M., 2007.** *Solunum Sistemi Radyolojisi: Solunum Hastalıkları Poyraz Yayınevi*2007; 13-19
24. **Naidich, D.P. and Müler, N.L., 1999.** Zerhouni EA Lippincott- Raven Lung Cancer. In: *Computed tomography and magnetic resonance imaging of the thorax ,3rd edition;1999 :P.343-380*
25. **Gould, M.K., Mclean, C.C., Kuschner, W.G., Rdyzak, C.E. and Owens, D.K., 2001.** Accuarcy ofpositron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and masslesions: a meta analysis. *Journal of the American Medical Association*2001;285: 914–924.
26. **Edward, C., Halperin, Perez C.A. and Brady L.W., 2008.** Perez and Brady’s *Principles and Practice of Radiation Oncology* 5. edition 2008; 1076-1077-1082
27. **Robbins, K.C.,...** *Basic Pathology*, 6. edition,433-434
28. **Mudad, R., Ramsey, M. and Kovitz, K., 2003.** Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced nonosmall celllung caneer: a dose-finding study. *Lung Cancer* 2003;39:173-7.
29. **Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C. and Thun, M.J., 2006.** Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.*, 56:106-130, 2006.

30. **Je, M.** Prostate In: Histology for pathologists, 2nd Ed. Sternberg SS, Ed.Philadelphia, Lippincott- Raven Publishers, pp.1003–1004, 1997.
31. **Je, M.** The prostate gland morphology and pathobiology. Monogr Urol., 9:36-54, 1988.
32. **Abate Shen, C. and Shen, M.M.** Molecular genetics of prostate cancer. GenesDev., 14:2410-2434, 2000.
33. **Stephenson, R.A. and Mineau, G.P.** The fall in incidence of prostate carcinoma.Cancer, 77: 1342-1348, 1995.
34. **Carter, B.S. and Beaty, T.H.**Hereditary prostate cancer: epidemiology and clinicalfeatures. J Urol., 150:797-802, 1993.
35. **Carter, B.S., Bova, G.S., Beaty, T.H., Steinberg, G.D., Childs, B., Isaacs, W.B. and Walsh, P.C.** Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol,150:797-802, 1993.
36. **Walsh, P.C., Vaughan, E.D. and Wein, A.J., 2005.** Campbell Üroloji. (Çeviri editörü:Anafarta MK and Yaman MÖ). Hstanbul, Günes Tıp Kitabevi Ltd. Sti, p. 4, 2005.
37. **URL-4,** [http://akdeniz.edu.tr/tip/akreditasyon/urology/prostatkanseri\\_org.doc](http://akdeniz.edu.tr/tip/akreditasyon/urology/prostatkanseri_org.doc) (05 Ocak 2016)
38. **Schiff, P.B., Fant, J. and Horwitz, S.B.** Promotion of microtubule assembly in vitroby taxol. Nature, 277: 665-667, 1979.73
39. **Dickson, R.B., Lipman, M.E., 1996.** Oncogenes and Supressor Genes In: Disease of theBreast Ed.Harris JR, Morrow M, Lippman ME, Hellman S., Lippincott-Raven Publishers,Philadephia-NewYork 1996, p:221-235.
40. **Sönmezer, M., Oktay, K.** Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. The Oncologist. 2006; 11: 422-434
41. **Recht, A., Connolly, J.L., Schnitt, S.J.**The effect of young age on tumor recurrence in thetreated breast afterconservative surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:3-10.
42. **Cascatio, D.A. and Lowitz, B.B., 2007.** Klinik Onkoloji El Kitabı. Manavoğlu O(Çev), 1. Basım, Ankara, Palme Yayıncılık, 2007.
43. **Çayırıcı, M.T., 2007.** Memenin Ğnvaziv Duktal Karsinomlarında Siklin D1 vep21 WAF1“in Prognostik Faktörler ve Tamoksifen Direnci ile ilişkisi. Uzmanlık tezi. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü; 2007

44. **Aydıntuğ, S.** Meme kanserinde erken tanı, *STED*. 2004; 13: 226-228
45. **Moyak, D.** Breast Lokally Advanced (T3 and T4) and reccurent Tumors. In Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (2nd edition) J.B.LippicottCompany, Philadelphia 1992, pp 877-969.
46. **Epstein, A.H., Conolly, J.L., Gelman, R., 1989.** The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:755-760.
47. **Kelley, J.R., Duggan, J.M.** Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*.2003;56:1-9.
48. **Davis, G.R.** Neoplasm of the stomach. *Gastrointestinal Disease. Gastrointestinal Disease. 5th Ed.*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 763-782.
49. **Townsend, C.M., Beauchamp, R.A., Evers, B.M. and Mattox, K.L., 2001.** *Textbook of Surgery. 8th Ed.*, Newyork: WB Saunders Company, 2001: 855-864. 62
50. **Elder, J.B., 1995.** Carcinoma of the stomach. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Eds. *Bockus Gastroenterology Volume I. 5th Ed.* Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1995:859-874.
51. **Sasazuki, S., Sasaki, S. and Tsugane, S.** Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer*. 2002;101:560-566.
52. **Hemminki, K. and Jiang, Y.** Familial and second gastric carcinomas. *Cancer*. 2002; 94 (4): 1157-1165
53. **Chen, M.J., Chiou, Y.Y., Wu, D.C., Wu, L.** Lifestyle habits and gastric cancer in a hospital-based case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(11): 3242-3249.
54. **Pierre, E.N., Ott, M.J., 2001.** *Gastric Cancer. Current Surgical Therapy, 7th Ed.* St. Louis: Moslay, 2001:105-112.
55. **Karpeh, M.S., Kelsen, D.P. and Teper, J.E., 2001.** Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology. 6th Ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams, 2001: 1092-1126.
56. **Greenfield, J.R., Samaras, K. and Jenkins, A.B., 2004.** Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation* 2004;109:3022-8.
57. **Kallio, R., Surcel, H.M. and Bloigu, A., 2000.** C-reactive protein, procalcitonin and interleukin 8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:889-94.



58. **Nozoe, T., Korenaga, D., Futatsugi, M., 2003.** Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus—significance as a tumor marker. *Cancer Lett* 2003;192:89–95. 66
59. **Wieland, A., Kerbl, R. and Berghold, A., 2003.** C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:21–5.
60. **Lai, I.R., 2002.** Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology*, 2002. 49(46): p. 1157-60.
61. **Marrelli, D., 2001.** Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*, 2001.181(1): p. 16-9.
62. **Roukos, D.H., 2000.** Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev*, 2000. 26(4): p. 243-55. 67
63. **Skibber, J.M., Minsky, B.D., Hoff, P.M., 2001.** Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams, 2001: 1216-1271.
64. **Alberts, S.R., Goldberg, R.M., 2004.** Gastrointestinal tract cancer. In: Casciato AD (ed). *Manual of Clinical Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:185-230.
65. **Levin, B. and Rajman, I., 1995.** Malignant tumors of the colon and rectum. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Eds. *Bockus Gastroenterology Volume II*. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1995: 1744-1772.
66. **Giovannucci, E., Rimm, E.B., Stampfer, M.I., Colditz, G.A., Ascherio, A. and Willett, W.C., 1994.** Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994; 54(9):2390-2397.
67. **Mini, E., Nobili, S., Caciagli, B., Landini, I. and Mazzei, T., 2006.** Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 17(Suppl 52006: v7–v12.)
68. **George, P.K., Chris, H.T. and Allegra, J.C., 2009.** Kolorektal Kanser. In: Abraham J, Gulley IL, Allegra JC, eds, Mayadagli A, Parlak C (Ceviri editorleri) Bethesda Klinik Onkoloji El Kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2009.s:107-123.
69. **Martinez, M.E., Giovannucci, E., Spiegelman, D., Hunter, D.J., Willett, W.C. and Colditz, G.A., 1997.** Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(13): 948-55.
70. **Wolin, K.Y., Yan, Y., Colditz, G.A., Lee, I.M., 2009.** Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(4): 611-6.

71. **Logan, R.F., Grainge, M.J., Shepherd, V.C., Armitage, N.C. and Muir, K.R., 2008.** Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134(1):29-38.
72. **Mayer, R.I., 2005.** Gastrointestinal tract cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:523—533.
73. **Lynch, H.T. and Smyrk, T.C., 1999.** Hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:478-484.
74. **Maria, F.P., Sonia, A. and Mario, F.F., 2002.** Germ-Line variants in methyl-group metabolism genes and susceptibility to DNA methylation in normal tissues and human primary tumors. *Cancer Research* 2002; 62:4519-4524.
75. **Cho, K.R. and Vogelstein, B., 1992.** Suppressor gene alterations in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *J Cell Biochem* 1992; suppl.16:137-141. I .
76. **Ellenhorn, D.I.J., Cullinane, A.C., Alberts, S.R. and Citrin, D., 2008.** Colon, rectal, and anal cancers. In: Pazdur R, Wagman DL, Camphausen KA, Hoskins WJ, (eds). *Cancer Management: A multidisciplinary approach*. CMP Medica; 2008: 359-370.
77. **Aykan, F., 2008.** Kolon Kanseri Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Gzel 2008; 1(3): 1-9.
78. **Filella, X., Molina, R., Grau, J.J., Pique, J.M., Garcia Valdecasas, J.C. and Astudillo, E., 1992.** Prognostic value of CA 19-9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992;216(1):55-59.
79. **Kayaalp, O., 2002.** *Tıbbi Farmakoloji*, 10. Basım, 404–405, Hacettepe Taş, Ankara.
80. **Park, Y., Hunter, D.J., Spiegelman, D., Bergkvist, L., Berrino, F., van den Brandt, P.A., 2005.** Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 294(22): 2849-57.
81. **Giral, A. ve Avsar, E., 2002.** Kolon Tümörleri, İçinde Özden A, Sahin B, Yılmaz U, Soykan I (editorler). *Gastroenteroloji*. Fersa Matbaacılık Ltd.Sti, 2002:3 19-324.
82. **Ikarashi, Y., Kakihara, Y. and Imai, C., 2004.** Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatrics International* 2004; 46: 570-575.
83. **Fels, L.M., Bokemeyer, C. and van Rhee, J., 1996.** Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology* ,1996; 53:73-78.
84. **Skinner, R., Pearson, A.D. and English, M.W., 1998.** Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 1998; 77: 1677-1682.

85. **Dabbs, D.J., Striker, L.M., Mignon, F. and Striker, G., 1986.** Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80:63-70.
86. **Glasscock, R.J. and Massry, S.G., 1996.** Neoplasia *Textbook of Nephrology*. Glasscock RJ, Massry SG(eds). Williams and Wilkins, Baltimore 1996: 1117-1123.
87. **Schrier, R.W., 2007.** Diseases of the Kidney & Urinary Tract; Chapter 43- Renal Diseases Induced by Antineoplastic Agents Source ,Robert L. Safirstein:Lippincott Williams & Wilkins.
88. **Gerald, K., Evoy, M. and Pharm,D., 2006.** Ahfs Drug Information, s. 979-984
89. **Emmerson, B.T., 1996.** Toxic Nephropathy. *Oxford Textbook of Medicine 3rd Ed. Vol.3* (Eds), Weatherall, DJ, Ledingham, JGG, Warrell DA. Oxford, New York: Tokyo, Oxford University Pres, 1996: 3258-3267.
90. **Bertram, G., 2001.** *Basic Clinical Pharmacology 9 ed.* 2001: 1285-1300.
91. **Perez, R.P., 1998.** Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *Eur J Cancer* 1998;34:1535/42.
92. **Stewart, D.J., 2007.** Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63: 12-31.
93. **Stewart, D.J., Molepo, J.M. and Green, R.M., 1995.** Factors affecting platinum concentrations in human surgical tumour specimens after cisplatin. *Br J Cancer* 1995;71:598–604
94. **Leonhardt, H. and Grigoleit, H.G. 1977.,** Effects of pentoxifylline on red blood cell deformability and blood viscosity under hyperosmolar conditions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977;299:197-200.
95. **Tempelhoff, G.F., Heilmann, L., Hommel, G. And Pollow, K., 2003.** Impact of rheological variables in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:499–513.
96. **Dentino, M., Luft, F.C. and Moo, N.Y.,1978.** Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 1978; 41:1247-1251.
97. **Loehrer, P.J. and Einhorn, L.H., 1984.** Drugs five years later Cisplatin. *Ann Intern Med* 1984; 100:704-713.
98. **Nolin T. H., 2008.** Drug Induced Kidney Disease. In:*Pharmacotherapy*. Eds: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, 7th ed, Appleton& Lange, Stamford, p.765-791.
99. **Kayaalp, O.,2005.** Türkiye İlaç Kılavuzu TİK-4 2005 Formüleri TurgutYayıncılık, Ankara.

100. **Devita, V., Hellman S. And Rosenberg S., 1993.**Cancer Principles &Practice of Oncology, 4th ed.,Volume1, p:390-397, J.B.Lippincott Company,Philedelphia.
101. **Krickwood, J.,Latze, M. and Yasko, J. 1996.**Current Cancer Therapeutics,2nd edition,p:16,17,Current Medicine.
102. **Yao, X., Panichpibal, K., Kurtzman, N. and Nugent, K., 2007.** Cisplatinnephrotoxicity: a review. Am J Med Sci., 334(2):115–24.
103. **Tokgöz, B., 2006.** Malign Hastalıkların Seyrinde Böbreğin Etkilenmesi veKemoterapiye Bağlı ABY. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi,15 (Ek / Supplement 1) : 79–86.
104. **Krickwood, J.,Latze, M. and Yasko J., 1996.** Current Cancer Therapeutics,2ndedition,p:338-339,Current Medicine.
105. **Koukourakis, M.I., 2002.** Amifostine in clinical oncology: current use andfuture applications. Anticancer Drugs. Mar;13(3):181-209. Review
106. **Dipiro, J.,Tolberto, R., Yee, G., Matzk,e G.,Wells, B. and Posey, L. 2005.**Pharmacotherapy A Pathophsiologic Approach, sixth ed.,Chapter 46,p: 877,McGrow-Hill Medical Publishing Division,Newyork.
107. **McEvoy, G.K., Bethesda, M., 2004.** AHFS 2004 Drug Information. American Society of Health-System. Pharmacists, 2004: 929-952.
108. **Miller, L.J., Chandler, S.W, Ippoliti, C.M., 1994.** Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. Ann Pharmacother 1994; 28: 590-594.
109. **West, N.J., 1997.** Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. Pharmacotherapy 1997; 17: 696-706.
110. **Shepherd, J.D., Pringle, L.E. and Barnett, M.J., 1991.** Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1991;9:2016-2020.
111. **Erkurt, M.A., Aydogdu, I., Kuku, I., Kaya, E. ve Ozhan, O., 2008.**Anticancer Drug Induced Glomerular Dysfunction. W J Med Sci 2008; 3: 5-9.
112. **Aubrey, D.A., 1970.** Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide. Br Med J 1970; 3: 588.
113. **Shaunak, S., Munro, J.M. and Weinbren, K.,1988.**Cyclophosphamide induced liver necrosis a possible interaction with azathioprine. Q J Med, New Series 1988; 252: 309-317.
114. **Pizzuto, J., Aviles, A. and Ramos, E., 1983.** Cytosinearabioside induced liver damage: histopathologic demonstration. Med Pediatr Oncol 1983; 11:287-290.

115. **George, C.B., Mansour, R.P. and Redmond, J., 1984.** Hepatic dysfunction and jaundice following high-dose cytosine arabinoside. *Cancer* 1984; 54: 2360-2362.
116. **Bateman, J.R., Pugh, R.P. and Cassidy, F.R., 1971.** 5-Fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. *Cancer* 1971; 28: 907-913.
117. **Hohn, D., Melnick, J. and Stagg, R., 1985.** Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *J Clin Oncol* 1985; 3: 98-102.
118. **Benjamin, R.S., Wiemik, P.H. and Bachur, N.R., 1974.** Adriamycin chemotherapy. Efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high dose schedule. *Cancer* 1974; 33: 19-27.
119. **Farrell, G.C., 1994.** Dmg-Induced Liver Disease. Churchill Livingstone, New York, 1994.
120. **Aviles, A., Herrera, J. and Ramos, E., 1984.** Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 912-913.
121. **Huizing, MT., Sewberath Misser, VH. and Pieters, RC., 1995.** Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13: 381-404.
122. **Issell, BF. and Crooke, ST., 1979.** Etoposide (VP-16). *Cancer Treat Rev* 1979; 6:1 07-124.
123. **Johnson, DH., Greco, FA. and Wolff, SN., 1983.** Etoposide induced hepatic injury: a potential complication of high-dose therapy. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1023-1024.
124. **Chan, HY., Meyers, FJ. and Lewis, JP., 1987.** Highdose VP-16 with intermediate dose cytosine arabinoside in the treatment of relapsed acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20; 265-266.
125. **Burris, HA. and Fields, FM., 1994.** Topoisomerase inhibitors. *Hemato) Oncol Clin North Am* 1994; 8: 333-355.
126. **Christian, MC., 1989.** Two toxicities associated with carboplatin use: a. gross hematuria b. hepatic veno-occlusive disease. Bethesda, MD: Department of Health & Human Services bulletin, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1989.
127. **Laterza, O.F., Price, C.P. and Scott, M.G., 2002.** Cystatin C : an improved estimator of glomerular filtration rate ? *Clin Chem* 48:5 699-707
128. **Randers, E., Krue, S. and Erlandsen, E.J., 1999.** serum cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(4):389-395.

129. **Randers, E. and Erlandsen, E.J., 1997.** Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. *Clin Chem Lab Med* 1997;37 : 389-395
130. **Bardi, E., Bobok, I. and Olah, AV., 2004.** Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 19: 1145-1147, 2004.
131. **Lankisch, P., Wessalowski, R. and Maisonneuve, P. 2006.** Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer* 46: 767-772, 2006.
132. **Mares, J., Stejskal, D. and Vavrovskova, J., 2003.** Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003 December;1 47(2):1 7780
133. **Nakabayashi, H., Hara, M. and Shimuzu, K., 2005.** Clinicopathologic significance of cystatin expression in gliomas. *Hum Pathol* 2005 september, 36(9):1 008-15
134. **Sokol, JP., Schiemann, WP., 2004.** Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004 Mar;2(3):1 83-95
135. **Kopitz, C., Anton, M. and Gansbacher, B., 2005.** et al. Reduction of experimental human fibrosarcoma lung metastasis in mice by adenovirus-mediated cystatin C overexpression in the host. *Cancer Res* 2005 oct 1 ;65(1 9):8608-1 2
136. **Shlipak, MG., Fyr, CL. and Chertow, GM., 2006.** et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly : The health, aging and body composition study. *J am Soc Nephrol* 2006 Jan;1 7(1 ):254- 61
137. **Damaraju, VL., Damaraju, S., Young, JD., Baldwin, SA., Mackey, J. and Sawyer, MB., 2003.** Nucleoside anticancer drugs: the role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy. *Oncogene* 2003: 22:7524–7536.
138. **Heinemann, V., Xu, YZ., Chubb, S., Sen, A., Hertel, LW. and Grindey, GB., 1990.** Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2',2'-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990: 38:567–572
139. **Prentice, A., 2008.** Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S153.
140. **Jia, X., Aucott, LS. and McNeill, G., 2007.** Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. *Br J Nutr.* 2007;98(3):593.
141. **IARC, 2008.** Vitamin D and Cancer. Lyon, France IARC Working Group Reports Vol.5.

142. **Garland, CF., Comstock, GW. and Garland, FC., 1989.** Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2:1176.
143. **Bouillon, R., Eelen, G. and Verlinden L., 2006.** Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:156.
144. **Welsh, J., 2004.** Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1721S.
145. **Chung, M., Lee, J. and Terasawa, T., 2011.** Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827.
146. **Weinstein, SJ., Yu, K. and Horst, RL., 2011.** Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am J Epidemiol* 2011; 173:499.
147. **Stolzenberg-Solomon, RZ., Vieth, R. and Azad, A., 2006.** A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006; 66:10213.
148. **Bauer, SR., Hankinson, SE., Bertone-Johnson, ER. and Ding, EL., 2013.** Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:123.
149. **Gilbert, R., Martin, RM. and Beynon, R., 2011.** Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22:319.
150. **Bouillon, R., Van Schoor, NM. and Gielen E., 2013.** Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1283.
151. **Trivedi, DP., Doll R. and Khaw KT., 2003.** Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469.
152. **Chlebowski, RT., Johnson, KC. and Kooperberg, C., 2008.** Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1581.
153. **Bjelakovic, G., Gluud, LL. and Nikolova, D., 2014.** Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD007469.
154. **Boesler, B., Czock, D. and Keller F., 2005.** Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. *Nephrol Dial Transplant*2005;20:1187.

155. **Launay-Vacher, V., Oudard, S. and Janus, N., 2007.** Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007; 110:1376.
156. **Launay-Vacher, V., 2010.** Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 2010; 30:548.
157. **Launay-Vacher, V., Chatelut, E. and Lichtman, SM., 2007.** Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 2007; 18:1314.
158. **Matzke, GR., Aronoff, GR. and Atkinson, AJ., 2011.** Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80:1122.
159. **Kintzel, PE. and Dorr, RT., 1995.** Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:33.
160. **Tomita, M., Kurata, H. and Aoki, Y., 2001.** Pharmacokinetics of paclitaxel and cisplatin in a hemodialysis patient with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001; 12:485.
161. **Ettinger, LJ., Gaynon, PS. and Krailo, MD., 1994.** A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens CancerGroup *Cancer* 1994; 73:1297.
162. **Inoue, A., Saijo, Y. and Kikuchi, T., 2004.** Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann Oncol* 2004; 15:51.
163. **Veal, GJ., English, MW. and Grundy, RG., 2004.** Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in paediatric cancer patients with bilateral nephrectomy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54:295.
164. **Knight, EL., Verhave, JC. and Spiegelman, D., 2004.** Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65:1416.
165. **Groesbeck, D., Köttgen, A. and Parekh, R., 2008.** Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1777.
166. **Köttgen, A., Selvin, E. and Stevens, LA., 2008.** Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2008; 51:385.



167. **Manetti, L., Pardini, E. and Genovesi, M., 2005.** Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:346.
168. **Stevens, LA., Coresh, J. and Schmid, CH., 2008.** Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:395.
169. **Grubb, A., Nyman, U. and Björk, J., 2005.** Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51:1420.
170. **Sjöström, P., Tidman, M. and Jones, I., 2005.** Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65:111.
171. **Joo, SH., Park, JK., Lee, EE1., Song, YW. and Yoon, SS., 2016.** Changes in serum uric acid levels after allogeneic hematologic stem cell transplantation: A retrospective cohort study, *Blood Res.* 2016 Sep;51(3):200-203.
172. **Kang, D.H. and Ha, S.K., 2014.** “Uric acid puzzle: dual role as antioxidant and pro-oxidant,” *Electrolyte and Blood Pressure*, vol. 12, no. 1, pp. 1–6, 2014.
173. **Colangelo, L.A., Gapstur, S.M., Gann, P.H., Dyer, A.R. and Liu, K., 2002.** “Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 11, no. 4, pp. 385–391, 2002.
174. **Horsfall, L.J., Nazareth, I. and Petersen, I., 2014.** “Serum uric acid and the risk of respiratory disease: a population-based cohort study,” *Thorax*, vol. 69, pp. 1021–1026, 2014.
175. **Fang, P., Li, X., Luo J.J., Wang, H. and Yang X.F., 2013.** “A double-edged sword: uric acid and neurological disorders,” *Brain Disorders & Therapy*, vol. 2, no. 2, p. 109, 2013.
176. **Kuo, C.F., See L.C., Yu, K.H., Chou, I.J., Chiou, M.J. and Luo, S.F., 2013.** “Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality,” *Rheumatology*, vol. 52, no. 1, pp. 127–134, 2013.
177. **Strasak, A.M., Rapp, K. and Hilbe, W., 2007.** “Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort,” *Cancer Causes and Control*, vol. 18, no. 9, pp. 1021–1029, 2007.

178. **Yan, S., Zhang, P., Xu, W., Liu, Y., Wang, B., Jiang, T., Hua, C., Wang, X., Xu, D. and Sun, B., 2015.** Serum Uric Acid Increases Risk of Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:764250
179. **Lee, WM., 1995.** Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118.
180. **Khan, S., Ramwani, JJ. and O'Brien, PJ., 1992.** Hepatocyte toxicity of mechlorethamine and other alkylating anticancer drugs. Role of lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1992; 43:1963.
181. **Bateman, JR., Pugh, RP. and Cassidy, FR., 1971.** 5-fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. *Cancer* 1971; 28:907.
182. **Nikolic-Tomasevic, Z., Jelic, S. and Cassidy, J., 2005.** Fluoropyrimidine therapy: hyperbilirubinemia as a consequence of hemolysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56:594.
183. **Teusink, AC. and Hall, PD., 2010.** Toxicities of gemcitabine in patients with severe hepatic dysfunction. *Ann Pharmacother* 2010; 44:750.
184. **Donelli, MG., Zucchetti, M. and Munzone, E., 1998.** Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Eur J Cancer* 1998; 34:33.
185. **Benjamin, RS., Wiernik, PH. and Bachur, NR., 1974.** Adriamycin chemotherapy--efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer* 1974; 33:19.
186. **Piscitelli, SC., Rodvold, KA., Rushing, DA. and Tewksbury, DA., 1993.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lungcancer. *ClinPharmacolTher* 1993;53:555.
187. **Huizing, MT., Misser, VH. and Pieters, RC., 1995.** Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13:381.
188. **Hollowell, JG., Staehling, NW., Flanders, WD., Hannon, WH., Gunter, EW., Spencer, CA. and Braverman, LE., 2002.** Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 489–499. (doi:10.1210/jc.87.2.489)
189. **Eroukhmanoff, J., Castinetti, F., Penel, N. and Salas, S., 2016.** Auto-immune thyroid dysfunction induced by tyrosine kinase inhibitors in a patient with recurrent chordoma. *BMC Cancer.* 2016 Aug 24;16:679.

- 190. Ahmadih, H. and Salti, I., 2013.** Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410.




KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kanser hastalarında kemoterapi ile böbrek, tiroid fonksiyonları ve hormonal durumun değişimi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	54

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İslampaşa Mah. Şehitler Cad. 53200 Rize/Merkez
	TELEFON	0464 2123009-2123012
	FAKS	0464 2123015
	E-POSTA	etikkurul@erdogan.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Cemil Bilir			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları ABD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Barış UZUNOK  
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

\*: Toplantıya Katılım

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kanser hastalarında kemoterapi ile böbrek, tiroid fonksiyonları ve hormonal durumun değişimi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	54

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.06.2015	54	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	26.06.2015	54	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/45	Tarih: 20.11.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 18.11.2015 tarihli ve 140455 sayılı yazıya istinaden çalışma her nekadardır faz-4 olarak düzenlenmiş olsada araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış UZUNOK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Barış UZUNOK	Fizyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. İbrahim ŞEHİTOĞLU	Tıbbi Patoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	-----
Uzm. Dr. Celile HATİPOĞLU	Halk Sağlığı	Rize Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	-----
Yrd.Doç.Dr.Evren ŞAVLI	Tıbbi Farmakoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	-----
Yrd. Doç. Dr. Erkan CÜRE	İç Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	-----
Yrd. Doç. Dr. Ender ÖZER	Genel Cerrahi	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hemşire Aynur YILMAZ	Hemşirelik	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hemşire Melek KAMACI	Hemşirelik	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Melek YAŞAR	Avukat	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Recep KOYUNCU	Sivil Üye	Rize İl Müftülüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Barış UZUNOK  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.  
\*: Toplantıya Katılım



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi  
Giden Evrak No: 140455  
Giden Evrak Tarihi: 18.11.2015  
Güvenlik Kodu: 566023  
İşlem Takip No: 1968678

Sayı : 66175679  
Konu : Klinik Araştırma Görüş Talebi

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100  
Rize

İlgi: Bakanlık evrak kayıt 09.11.2015 tarih, 243608 sayılı ve 1968678 e-takip no'lu yazınız

Ülkemizde klinik araştırmalar, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3. maddesinin k bendi ve ek madde 10, 18.01.2014 tarih ve 6514 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Sağlık Bakanlığı Ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat Ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname İle Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanunun 45. Maddesi, 06.09.2014 tarih ve 29111 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, 20.09.2015 tarih ve 29481 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Kosmetik Ürün veya Hammaddelerinin Etkinlik ve Güvenlilik Çalışmaları ile Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ile 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik gereğince yürütülmektedir.

İlgi yazı ile tarafımıza gönderilen bilgi ve belgeler incelendiğinde; araştırmanın amacı bölümünde, kemoterapi alan hastalarda böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyonları, karaciğer ve diğer sistem fonksiyonlarındaki değişim ile yaşlı ve genç hastaların yan etki profillerinin retrospektif olarak arşiv taraması şeklinde yapılacağı belirtildiğinden, çalışmanın Kurumumuz izni alınmaksızın etik kurulun değerlendirilmesi ve etik kurul kararının olumlu olması sonucunda yapılabileceği düşünülmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Uzm. Dr. Murat ÇAĞLAYAN  
Kurum Başkanı a.  
Başkan Yardımcısı V.

Belge No: 18445

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.  
Doküman <https://e-islemler.titck.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.  
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.  
Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya /ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00 – Faks : (0 312) 218 33 54

## ÖZGEÇMİŞ

Bayram Kızılkaya 05.05.1980 tarihinde Rize’de doğdu. İlköğretimini Rize ili Çayeli ilçesi Büyükköy Demirciler İlkokulu’nda 1991 yılında, ortaokulu Rize ili Çayeli ilçesi Büyükköy İlköğretim Okulu’nda 1994 yılında ve lise eğitimini İstanbul Burhan Felek Lisesi’nde 1997 yılında tamamladı. Üniversite eğitimini 31.05.2005 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tamamladı. 2006-2008 yılları arasında Giresun Espiye ilçesinde devlet hizmet yükümlülüğünü pratisyen hekim olarak tamamladı. 30.07.2013 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda başladığı uzmanlık eğitimine halen devam etmektedir. Orta seviyede İngilizce bilen Bayram Kızılkaya evli ve 3 çocuk babasıdır.