

**T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**ORAL FLUOROPİRİMİDİN KULLANAN  
HASTALARDA OLUŞAN KARDİYAK  
ETKİLENMELERİN ANALİZİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ  
Uzm. Dr. Doğan KOCA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Uğur YILMAZ  
İZMİR-2010**

## KISALTMALAR

<b>5-FU</b>	:	5-Fluorourasil
<b>ABD</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AI</b>	:	Aromataz İnhibitörü
<b>AMI</b>	:	Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>AP</b>	:	Anjina Pektoris
<b>AS</b>	:	Aterosklerozis
<b>AVD</b>	:	Atriyoventriküler Düğümü
<b>CEA</b>	:	Karsinoembriyjenik Antijen
<b>EKG</b>	:	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	:	Ekokardiyografi
<b>FM</b>	:	Fizik Muayene
<b>HT</b>	:	Hipertansiyon
<b>KAH</b>	:	Koroner Arter Hastalığı
<b>KKY</b>	:	Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KT</b>	:	Kemoterapi
<b>KVH</b>	:	Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>KVS</b>	:	Kardiyovasküler Sistem
<b>KY</b>	:	Kalp Yetmezliği
<b>MI</b>	:	Miyokard İnfarktüsü
<b>RT</b>	:	Radyoterapi
<b>SAD</b>	:	Sinoatriyal Düğümü
<b>QTc</b>	:	Düzeltilmiş QT İntervalı

## İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ .....	1
2. ÖZET .....	2
3. SUMMARY .....	5
4. GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
5. GENEL BİLGİLER .....	9
5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) .....	9
5.2. 5-Fluorourasil ve KVH .....	13
5.3. Kapesitabin ve KVH.....	16
6. MATERYAL VE METOD.....	19
7. BULGULAR .....	21
8. TABLO VE ŞEKİLLER .....	24
9. TARTIŞMA .....	29
10. SONUÇ .....	33
11. KAYNAKLAR .....	34
12. ÖZGEÇMİŞ .....	39

## 1. ÖNSÖZ

Sanat nedir? Sanat, insanlık tarihinin her döneminde var olan ve yaşamı insanileştiren bir olgudur. Zekânın, var olana karşı tepkisinin, belli bir bütünlük içinde somutlaştığı bir alandır. Sanat bir maharet, beceri ve hüner işidir. Zekâsı ve sezgileriyle çağının önünde giden insanı olduğu için sanatçıyı ve gerçek sanatı anlayan azdır. Onu anlamak için çaba gerekir. İşte ben tam bu noktada tıp bir sanat, hekimler de birer sanatçıdır diyorum. Tıp ve sanat araştırmacı, yaratıcı insanların çabası ile gelişir. Temelde her ikisinde de; merak, isteklilik ve buna bağlı olarak gelişen bir hoşnutluk söz konusudur.

Tıp insanı biyopsikososyal üç koldan değerlendirir, insanda görünmeyeni görünür kılar. Bir tarafı sonsuz bilime uzayan, bir tarafı mistisizmle iç içe geçmiş, bir yaşam tarzıdır hekimlik sanatı. Düşünmesini bilen biri için bir insanı iyileştirmek o kadar inanılmazdır ki... Bir insana kendisinden sonra en yakın kişi olabilmek. İşte tüm zorluklarına rağmen mesleğimi bu nedenle seviyorum. Meslek hayatımda bilmem gereken daha birçok şey olduğuna inandığım için, bu yolda azim ve kararlılıkla ilerlemeye devam edeceğim.

Burada geçirdiğim üç yıllık zaman diliminde, bir bilim insanında var olması gereken aydın düşüncelere sahip, adaletli, özverili, becerikli, gönlü ve ruhu engin olan, bundan sonraki meslek hayatımda benim için güzel bir örnek teşkil edecek çok değerli hocam Prof. Dr. Uğur Yılmaz'a sevgi, saygı ve minnettarlığımı sunmayı borç bilirim.

Yine bu süreçte varlığını hep yanımda hissettiğim, her konuda benim için sonsuz fedakâr davranan, görüş, bilgi ve deneyimlerinden çok fazla faydalandığım sevgili ağabeyim, Doç. Dr. İlhan Öztop'a sonsuz teşekkürler. Seni seviyorum ağabey.

Hepimizin değerli hocası Prof. Dr. İlkay Şimşek, sevgili hocam Doç. Dr. Binnaz Demirkan, değerli hekim arkadaşım Doç. Dr. Tuğba Yavuzşen, hocam ve arkadaşım Doç. Dr. Aziz Karaoğlu, sevgili ablam Yrd. Doç. Dr. Rüksan Çehreli hepimize sonsuz teşekkürler.

Benimle birlikte aynı yolda ilerleyen, tüm sevgili yan dal uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım, bölümün tüm hemşireleri, sekreterleri, personelleri hepimize sonsuz teşekkürler.

Beni bugünlere getiren çok değerli annem ve babama, her zaman yanı başımda olan, yaşamımın ortağı, hayat arkadaşım, benim ben tarafım olan değerli eşime, kızıma ve oğluma teşekkürler. İyi ki varsınız.

Saygılarımla...

Dr. Doğan KOCA

## 2. ÖZET

Çalışmamıza haziran 2009 ile haziran 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na kanser tedavisi amacıyla başvuran ve bu amaçla ülkemizde kullanım onayı bulunan oral fluoropirimidin olan kapesitabin planlanmış olan hastalar alındı.

Daha önce kapesitabin tedavisi almış olan hastalar değerlendirmeye alınmadı. Daha önceden herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü olması kapesitabin tedavisi açısından engel olarak görülmemiştir.

Çalışmaya kapesitabin kullanan, ortanca yaşları 59,0 olan toplam 52 hasta alındı. Hastaların 39'u (%75,0) kadın, 13'ü (%25,0) erkekti. Hastaların 32 (%61,5)'si metastatik meme kanseri, 18 (%34,6)'i metastatik kolon kanseri, 2 (%3,9)'si metastatik mide kanseriydi.

Takibe alınan hastaların 18 (%34,6)'i tek ajan kapesitabin kullanırken 34 (%65,4)'ü kapesitabin ile kombine halde diğer kemoterapötik ilaçları da kullanmıştı. Hastaların 29 (%55,7)'u daha önce göğüs bölgesine radyoterapi almıştı. Hastaların 30 (%55,7)'u daha önceden antrasiklinli kemoterapi (KT) rejimi kullanmıştı. Hastaların 9 (%17,3)'u daha önceden meme kanseri tedavisi amacıyla bir monoklonal antikor olan trastuzumab kullanmıştı.

Hastalar kapesitabin tedavisi almadan önce özellikle kardiyovasküler sistem (KVS) anormallikleri açısından değerlendirilmiş ve burada tüm hastaların 12 (%23,0)'sinde kapesitabin tedavisi öncesinde KVS'ye ait şikayet tespit edilirken, 16 (%30,8)'sinde daha önceden kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsünün olduğu görüldü. KVH öyküsü olan hastalardanda 10'u antihipertansif ilaç, 3'ü hem antihipertansif ilaç hem de antihiperlipidemik ilaç kullanıyordu.

Kapesitabin tedavisi başlanılmadan önce yapılan fizik muayenelerde tüm hastaların 16 (%26,9)'sında KVS'ye ait bulgu tespit edildi. Hastaların kapesitabin tedavisi başlanılmadan önce çekilen elektrokardiyografi (EKG) tetkiklerinde tüm hastaların 37 (%71,8)'sinde önemli EKG bulgusu saptandı. Gereksinim duyulması halinde hastalar Kardiyoloji AD ile konsülte edildi. Gerekli görülmesi üzerine hastalardan 11'ine ekokardiyografi (EKO) tetkiki uygulandı ve bunlarında 5'inde önemli kardiyolojik patoloji tespit edildi. Bununla birlikte kapesitabin kullanmasında sakınca görülen hasta olmadı.

Hastaların takipleri kapesitabin tedavisi başlamadan önce başlarken kapesitabin tedavisi başladıktan sonra da kapesitabin tedavisinden en az bir saat sonra, kapesitabin tedavisi alırken 4. günde, 21. günde ve 24. günde yine özellikle KVS'ye yönelik kontrolleri

yapıldı. Yapılan takiplerde tüm hastaların 18 (%34,6)'inde yeni gelişen KVS'ye ait şikayet, 6 (%11,5)'sında fizik muayene değişikliği, 17 (%32,6)'sinde EKG bulgu değişikliği saptandı. Yapılan bu EKG tetkikleri sonucu düzeltilmiş QT intervali (QTc) tüm hastaların 10 (%19,2)'unda uzamış olarak saptandı. Tüm hastaların 6 (%11,5)'sında ilk EKG değerlendirmelerinde PR mesafeleri uzun iken, hiçbir hastada kısa PR mesafesi saptanılmadı. Kapesitabin tedavisi başlandıktan sonra tüm hastalardan 3 (%5,8)'ünde kapesitabine bağlı EKG tetkikinde PR mesafesinde uzama saptandı. Bu hastalardan ikisinde takiplerinin dördüncü gününde hem PR mesafesi hem de QTc intervali uzamış olarak tespit edildi.

Hastalar kapesitabin tedavisi öncesi ile kapesitabin tedavisi sırasında değerlendirildiğinde, KVS'ye ait şikayetler ve KVS'ye ait fizik muayene bulguları ile yeni gelişen şikayet ve fizik muayene bulguları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Kapesitabin tedavisi öncesi EKG bulguları ile tedavi sırasında yeni gelişen EKG bulguları karşılaştırıldığında ise yeni gelişen EKG bulgularının anlamlı sayıda olduğu tespit edildi. Bununla birlikte hastaların kapesitabin tedavisi sırasında yeni gelişen şikayetlerinin, kapesitabin tedavisi alırken yeni tespit edilen fizik muayene bulgularının ve kapesitabin tedavisi alırken yeni gelişen EKG bulgularının daha çok kapesitabin tedavisinin dördüncü gününde saptanılması anlamlı bulundu.

Hastaların takip sırasında kapesitabin kullanmalarına bağlı özellikle KVS'ye ait yeni şikayetlerinin gelişmesinin, EKG değişikliği oluşmasının, QTc intervalinde uzama saptanmasının, kapesitabine bağlı herhangi önemli bir kardiyak kötü etkilenme olmasının ve bu kardiyak kötü etkilenme sonucunda kapesitabin tedavisinin kesilmesinin hastaların sahip olduğu diğer faktörlerle ilişkileri incelendiğinde, kapesitabin tedavisi öncesi yapılan EKO tetkikinde anormallik saptanan hastalarda KVS'ye ait yeni gelişen şikayetlerin daha fazla olduğunu, daha önceden göğüs bölgesine radyoterapi (RT) alan hastalarda yeni gelişen EKG değişikliklerinin daha fazla görüldüğünü, meme kanseri olan hastalarda QTc uzaması istatistiksel olarak sınırda iken bu hastalardan daha önceki tedavilerinde trastuzumab alan hastalarda QTc uzamasının daha fazla geliştiğini tespit ettik.

Kapesitabine bağlı ciddi kardiyak etkilenme ve bu ciddi kardiyak etkilenme nedeniyle kapesitabini bırakma 3 (%5,8) hastada tespit edilmiş olup bu hastaların tedavisinde kapesitabin tedavisi kesildikten sonra tüm anormal bulguların düzeldiği saptandı. Burada kapesitabin kullanan hastalarda KVS'ye yönelik takiplerin önemi ortaya konuldu. Her üç hastada kadın hastaydı ve her üç hastanın da kapesitabin tedavileri kesildi.

Hastalarda kapesitabine bağlı ciddi kardiyak etkilenme oranı %5,8 olarak saptanılırken burada anjina pectoris, myokardial iskemi ve kardiyak ritm bozukluğu ciddi

kardiyak etkilenme olarak not edildi. Miyokardial infarktüs (MI) ve ölüm gibi diğer ciddi kardiyak etkilenmeler hiçbir hastada saptanılmadı.

### 3. SUMMARY

Our study include the patients who made applicated Dokuz Eylül Üiversity Internal Medicine Main Department, Medical Oncology Department between June 2009 and June 2010 for the cancer treatment and for this purpose in our country using approved the oral fluoroprimidin the capesitabine planned.

Patients who had received previous capesitabine treatment could not be evaluated. Of patients already have a history of any cardiac disease, were not seen as obstacles to treatment.

Capesitabine applied 52 patients were studied and the mean age was 59. 39 of patients (%75) was female and 13 of patients(%25) were male. 32 of patients(% 61,5) were metastatic breast cancer, 18 of patients (%34,6) were metastatic colon cancer and 2 of patients(% 3,9) were metastatic gastric cancer.

Of the patients followed, 18 patients(% 34,6) applied single agent capesitabine, 34 patients (% 65,4) applied capesitabine in combination with other chemotherapeutic drugs . 29 of the patients (%55,7) had previously received radiotherapy to the chest. 30 of the patients (% 55,7) previously treated with antracycline regimen chemotherapy. 9 of the patients (% 17,3) previously treated with monoclonal anticor,transtuzumab, for the breast cancer therapy.

Before capesitabine treatment, patients were evaluated for abnormalities, particularly cardio-vascular system. 12 of all patients (%23) the symptoms in the cardiovascular system before capesitabine treatment was observed and 16 of all patients (%30,8) with a history of prior cardiovascular disease was observed. 10 of the patients with cardiovascular disease history used antihypertensive medication, and 3 of the patients used both antihypertensive medication and antihiperlidemic.

Before treatment, in 16 of all patients (%26,9) in the physical examination findings were detected of the cardiovascular system. Before starting the treatment of patients electrocardiographic examinations made and 37 of all patients (%71,8) revealed significant electrocardiography symptoms. In case of need, the patients was consulted with cardiology department. Upon necessary, patients 11 had echocardiographic examinations were performed. Important cardiac pathologies were detected in 5 of these patients. However, the book was applied to all patients.

Patient follow-up, capesitabine treatment before, getting started, after the start; capesitabine treatment began an hour after the treatment of the fourth day, the twenty-first day, and twenty-fourth day; cardiovascular system were controlled. The monitoring of all patients, 18 patients (%34,6)developed new symptoms of the cardiovascular system,



physical changes in 6 ( %11,5), 17(%32,6) echocardiographic changes were observed. Echocardiography tests results configure that the corrected QT interval (QTc) were prolonged at all of 10 patients (%19,2). The first evaluations of ECG, 6 of all patients (%11,5) PR distance was long, while the short PR distances were observed in any patients. After capecitabine treatment, in 3 of all patients (%5,8) , depending on capecitabine usage PR prolongation seen in the distance. On the fourth day of follow-up in two of these patients, both prolonged QTc interval and PR distance were observed.

Of patients receiving capecitabine treatment before and during treatment outcome evaluation showed no significant change in cardiovascular system complaints, physical examination of cardiovascular system symptoms. ECG findings between before capecitabine treatment and during treatment, showed that significant results at the new developed ECG findings. However, during the capecitabine treatment of patients who developed complaints, physical examination findings and ECG findings were more significant at the observation of the fourth day of treatment.

When the patients followed during capecitabine use assessed; especially cardiovascular complaints of development, the formation of ECG changes, QTc interval prolongation detection, a bad cardiac effect, the causes of this ill-effects as resulted with half-cut of treatment; -the patients who has detected abnormalities in echo results before treatment, have the more of the new complaints in cardiovascular system,- the patients who applied radiotherapy to the chest area earlier, developed more new ECG changes,- In patients with breast cancer, QTc prolongation was statistically at borderline, whereas previously treated of these patients with trastuzumab had more QTc prolongation was observed.

Capecitabine has severe cardiac involvement and three patients (%5,8) has been discontinuation of treatment due to this involvement. After discontinuation of capecitabine treatment , all abnormal findings were observed to be normal in these patients. In this study, importance of follow-up of cardiovascular system in the patients used capecitabine revealed. The patients who had discontinued the treatment were all female.

Developed severe cardiac involvement in patients due capecitabine rate was 5,8%. Angina pectoris, myocardial ischemia, and arrhythmias were noted serious cardiac effect . Such as cardiac death, myocardial infarction and other serious impacts, not found in any patients.

#### 4. GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni jenerasyon oral fluoropirimidin karbamat olan ve 5-Fluorourasil (5-FU)'in ön ilacı antimetabolit sınıfından bir ajan olan kapesitabin, alındıktan kısa bir süre sonra yaklaşık %80'e varan bir biyoyararlanım oranı ile barsaktan emilir. Aktif bir madde olan 5-FU'ya dönüşerek kanser hücrelerinde etkisini gösterir. Sıklıkla görülen toksik etkisi diyare ve el-ayak sendromu olup myelosupresyon, nötropenik ateş, mukozit, alopesi, bulantı, kusma, geçici ve klinik olarak asemptomatik bilirubin yükselmeleri diğer yan etkilerini oluşturur (1).

Kapesitabin için önemi her geçen gün artan diğer bir yan etkisi kardiyak yan etkiler olup kardiyak etkilenmelerin 5-FU'ya benzer özelliklerde olduğu ve bunun da vücutta 5-FU'ya dönüşümünden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Burada kesin mekanizma anlaşılmamasına rağmen kapesitabin ve metabolitlerinin olasılıkla vasküler spazm başta olmak üzere nitratlara cevap veren vazokonstriksiyon, endotelial hasar ve miyokarditis ile kardiyak hasara neden olduğu ileri sürülmektedir. Daha önceden varolan kardiyak iskemi veya aritmi, mediastinal radyoterapi (RT) hikayesi, hastanın daha önceden kardiyotoksik ilaçlar kullanmış olması ise kapesitabinin kardiyak kötü etkilerini arttıran faktörlerdir (2).

5-FU'nun neden olduğu kardiyak kötü etkilenmeler çok detaylı olarak ele alınıp bununla ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen kapesitabin için böyle bir şey henüz söz konusu olmayıp üzerinde durulup araştırılması gereken bir konu olarak güncelliğini korumaktadır (4). Gerek 5-FU'nun kullanılmadığı durumlarda gerekse de kullanım kolaylığından dolayı kullanımı giderek yaygınlaşan kapesitabinin olası kardiyak toksisitesinin ortaya konulması günümüzde bu ilacın kullanımı kadar önem kazanmaktadır (5).

5-FU'nun neden olduğu kardiyak kötü etkilenmelere benzer şekilde koroner vazospazm, direk sitotoksik endotelial hasar ve trombüs formasyonu ile oluşabilen kardiyak kötü etkilenmeler klinikte karşımıza göğüs ağrısı, EKG tetkikinde ST segment değişiklikleri başta olmak üzere iskemik EKG değişiklikleri, MI, ventriküler aritmi ve ölüm şeklinde çıkmaktadır (6,7). Kapesitabin kullanan hastalarda kardiyak kötü etkilenmelerin verilmiş yöntemi olarak infüzyonel 5-FU ile benzer özelliklerde olduğu belirtilmektedir (8). Kapesitabinin, daha önceden KVH'ı olan ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak etkilenmelere daha sık neden olduğu (9), kapesitabin ile diğer ilaçların kombine edilmesi halinde kombine edilen ilacın da göstereceği kötü etkilenmeye bağlı olarak kardiyak etkilenmelerin oranının ve ciddiyetinin daha da arttığı literatürdeki bazı çalışmalarda dikkat çekilmiştir (10). Kapesitabine bağlı kardiyak kötü etkilenme görülmesi halinde ilacın kesilmemesi durumunda sonuç ölüm olabilmektedir (11). Bir hastada daha

önceden varolan KVH kapesitabin tedavisinin uygulanmasında bir engel oluşturmazken bu hastaların kardiyak kötü etkilenme olasılıklarının yüksek olması nedeniyle daha dikkatle izlenmesi gerekmektedir (12).

Günümüzde 5-FU'nun bir ön ilacı olması nedeniyle çeşitli nedenlerle 5-FU'nun kullanılmadığı durumlarda artık kapesitabin kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanımı giderek arttığından kapesitabinin bir başka olası yan etkisi olan kardiyak yan etkilerinin ortaya konulması önemli bir nokta olarak görülmektedir. Literatüre bakıldığında 5-FU'nun kardiyak kötü etkilemeleri ile ilgili pek çok yayın bulunurken kapesitabin için aynısını söylemek hala mümkün değildir. Bizde, kapesitabin tedavisi alan hastalarda kardiyak etkilenmeleri ortaya koyarak hem olası yan etkileri önceden tahmin etmek, hem bu yolla hastaları bu kötü etkilenmelerden korumak, hem de literatüre bu konuda katkı sağlamak amacıyla bu çalışmayı yapmayı uygun bulduk.

## 5. GENEL BİLGİLER

### 5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), 20. yüzyılda ölümlerin %10'undan daha azında etken olarak saptanırken bu oran günümüzde, gelişmekte olan ülkelerde %25, gelişmiş ülkelerde ise yaklaşık %50 olarak tahmin edilmektedir (14). KVH'a bağlı ölümler son 30 yılda azalmakla beraber Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık ölüm nedeni hala KVH'dır (15). Korunma ve tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelere rağmen KVH tüm ölümlerin %41'inden sorumlu olup morbidite ve sağlık harcamalarında da ön sırayı almaktadır (16). KVH'dan da %42 oranında ateroskleroz (AS)'un KVH'a bağlı ölümlere neden olduğu düşünülmektedir (17).

AS ve koroner arter hastalığı (KAH); çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik belirti veren progresif bir hastalıktır. En erken lezyon çocukluk döneminde görülen yağlı çizgilerdir. Yaşın ilerlemesi ile bunlar ileri lezyonlara, fibröz plağa dönüşürler (18,19). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık 1 milyon ölüm nedeni KVH olup bunun yarıya yakınının nedeni KAH ve %20 kadarının nedeni inmedir (20). Sık mortalite ve morbidite nedenidir. Pek çok sistemi ilgilendiren bir patoloji olup; koroner arterlerin tutulumu sonucu miyokard infarktüsü (MI) ve anjina pectoris (AP), santral sinir sistemi tutulumu sonucu geçici serebral iskemide ve inme, periferik damar tutulumu sonucu kladikasyon, gangren ve ekstremitelerin kaybı, splanknik alanın tutulumu sonucu mezenterik iskemide, direkt renal arter stenozu veya aterosklerozla böbrek patolojisine neden olabilmektedir. AS bazı durumlarda özellikle aortada görülen anevrizmal hastalık şeklinde de seyredabilmektedir (18).

Akut MI; endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemi olup gelişmekte olan ülkelerde önemi gittikçe artmaktadır. Bununla birlikte geçen 10 yıl içinde akut MI'den ölüm oranı yaklaşık %30 azalmış olup buna rağmen olguların üçte birinde hala fatal seyretmektedir. Ölümlerin yaklaşık %50'si ilk bir saatte olmakta ve burada da özellikle ventriküler fibrilasyon olmak üzere aritmiler ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Genelde akut MI'larda neden koroner AS olup, bunun da üzerine koroner trombozise eklenmektedir. Hastalarda 30 dakikadan fazla süren ve sıklıkla saatlerce olan ciddi göğüs ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, halsizlik, baş dönmesi, çarpıntı, soğuk terleme, ölüm korkusu gibi semptomlar, bunun yanında laboratuvar olarak elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve serum kreatin kinaz, kreatin kinaz MB izoenzimi, myoglobin, kardiyak spesifik troponinler, aspartat aminotransferaz, laktik dehidrogenaz ve daha birçok enzimin artışı gerçekleşmektedir (21).

İskemik kalp hastalığı; yaygın, ciddi ve ömür boyu tedavi gerektiren kronik bir hastalık olup ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Başta koroner AS olmak üzere, spazm, arteriyel trombüs, koroner emboliler, konjenital anomaliler miyokardial iskemiye neden olmaktadır. Burada oksijen arz-talebi arasındaki denge bozukluğu esastır. Geçici miyokardiyal iskemi sonucu oluşan stabil anjina pektoris ve daha ileri bir klinik oluşturan unstabil anjina pektoris gibi iki önemli klinik tabloya neden olmaktadır. Ayrıca epikardiyal koroner arterlerin spazmına bağlı olarak Prinzmetal's varyant anjina ve asemptomatik seyreden anjina da vardır (22).

Hipertansiyon (HT), dünya nüfusunun yarıya yakınına ilgilendiren yaygın bir hastalık olup hastaların sadece yarısının tedavi alabildiği ve bunlarında sadece yarısında yeterli kan basıncı kontrolü sağlanabilen tedavi ve takibi zor bir hastalıktır. Hem erkek hem de kadınlarda sık görülmektedir. HT'yi; sistolik HT ve sistolik+diyastolik HT olarak veya primer HT ve sekonder HT olarak da ayırabiliriz. Esansiyel yani primer HT %94 oranındayken kronik renal hastalık, renovasküler hastalık, aort koarktasyonu, primer aldosteronizm, Cushing sendromu, Feokromasitoma, oral kontraseptif kullanımı gibi nedenlerle gelişen sekonder HT %6 kadardır (23). Joint National Committee VII raporuna göre kan basıncı; normal (sistolik 120 mmHg altında ve diyastolik 80 mmHg altında), preHT (sistolik 120-139 mmHg, diyastolik 80-89 mmHg), evre 1 HT (sistolik 140-159 mmHg, diyastolik 90-99 mmHg) ve evre 2 HT (sistolik 160 mmHg veya üzeri, diyastolik 100 mmHg veya üzeri) olarak kabul edilmektedir (24). Yetersiz tedavi alan HT hastalarının %50'si KAH veya konjestif kalp yetmezliği (KKY) nedeniyle kaybedilmekte, yaklaşık %33'ünde inme ve %10-15'inde renal yetmezlik gelişmektedir. HT'nin; hızlanmış-malign faz, hemorajik ve aterotrombotik inme, KKY, nefrosklerozis, aort diseksiyonu, KAH, ani ölüm, çeşitli aritmiler, periferik damar hastalığı (PDH) gibi hipertansif ve aterosklerotik vasküler komplikasyonları bulunmaktadır. HT hastalarında ölüm genelde inme veya MI'ya bağlıdır (23).

Kalp yetmezliği (KY); çeşitli durumlarda, dokuların değişen oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kalbin pompa fonksiyonunun bozulmasıdır. İstirhatte veya aşırı egzersizle açığa çıkabilir (25). Genellikle miyokardiyal kontraksiyon bozukluğu sonucu oluşmaktadır. Ventrikül doluş defekti de KY'ye neden olabilmektedir. Miyokardiyal yetmezlik, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon veya her ikisi birlikte oluşu şeklinde olabilmektedir. Bunun yanında triküspit darlığı veya mitral darlığı, konstriktif perikardit, kardiyak doluş bozukluğu gibi durumlar, miyokardiyal yetmezlik olmadan KY'ye neden olabilmektedir. KY gelişen hastada kardiyak performansla ilgili olarak su ve tuz tutulumu, vazokonstriksiyon, sempatik stimülasyon ve desensitizasyon, hipertrofi, kapiller defisit, mitekondriyal dansite değişikliği, ağır myozin artışı, aksiyon potansiyelinde artışı, sarkoplazmik retikulum ve kalsiyum pompasındaki dansite değişikliği, kollajen artışı gibi

nedenlerle, kısa dönem ve uzun dönemde çeşitli kötü etkilenmeler ortaya çıkar. Sonuçta hastalarda efor dispnesi, ortopne, öksürük, paroksizmal nokturnal dispne gibi semptomlar, boyun venlerinde dolgunluk, ral, üçüncü kalp sesi, hepatojuguler reflü, bilateral bacak ödemi, hepatomegali, taşikardi gibi fizik muayene (FM) bulguları gelişmektedir (25,26).

Kalp kapak hastalıkları; mitral darlık, mitral yetmezlik, mitral valv prolapsusu, aort darlığı, aort yetmezliği, triküspit darlığı, triküspit yetmezliği, pulmoner kapak hastalıkları ve multivalvüler hastalıklar şeklinde sıralanabilir. Bunlarda mitral valv prolapsusu en sık görülen kalp kapak hastalığıdır (27).

Kardiyomiyopatiler; kalbin müsküler yapısının direk tutulumu ile seyreden bir grup hastalıktır. Dilate, hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopati olmak üzere alt tipleri vardır. Ortaya çıkan tablo sıklıkla KY'ye bağlı olup dispne ve yorgunluk en sık görülen yakınmaları oluşturmaktadır (28).

İnfektif endokardit; kalp endokardiyumunda mikroorganizmaların üremesi sonucu gelişmektedir. Prototip lezyon, mikroorganizmaların, inflamatuvar hücrelerin, fibrin ve plateletlerin oluşturduğu vejetasyonlardır. Akut infeksiyöz endokardit gürültülü bir tablo ile seyrederken subakut infeksiyöz endokardit daha yavaş seyirli olup prognozu daha iyidir. Gelişmiş ülkelerde daha çok intravenöz ilaç kullananlarda görülmektedir. Yaşlı popülasyonda ise en sık neden prostetik kapak replasmanıdır. Hastalarda ateş, üşüme, titreme, terleme, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, kalpte üfürüm, periferik bulgular (Osler's nodülü, tırnak yatağı lezyonları, Janeway lezyonları, Roth lekeleri gibi), renal ve nörolojik bulgular, splenomegali, anemi, lökositoz, yüksek sedimentasyon hızı gibi semptom, bulgu ve laboratuvar sonuçlarına neden olur (29).

Perikard, kalbe yapışık, seröz bir membran olan visseral perikard ile onunla bir kese oluşturan fibröz pariyetal perikarddan oluşur. Perikard, kalp odacıklarında oluşacak ani genişlemeleri önler, kalbe giren ve çıkan damarların anatomik yapılarında gelişebilecek deformasyonları engeller, komşu organlardan oluşabilecek özellikle enfeksiyöz ajanların yayılımını önler. Klinik olarak akut (fibrinöz ve efüzyonel), subakut (efüzyonel-konstriktif, konstriktif) ve kronik (konstriktif, efüzyonel, adheziv) perikardit olarak sınıflandırılırken etyolojik olarak enfeksiyöz (viral, piyojenik, tüberküloz, fungal ve diğer enfeksiyöz ajanlar), noneinfeksiyöz (akut MI, üremi, maligniteler, kolestrol, şiloperikardiyum, travma, aortik disseksiyon, postirradiyasyon, ailesel akdeniz ateşi, Whipple's hastalığı ve idiyopatik nedenler), aşırı duyarlılık veya otoimmünite ile ilişkili (akut romatizmal ateş, bağ doku hastalıkları, ilaçlar, postkardiyak hasar) perikardit olarak sınıflandırılabilir (30).

Akut romatizmal ateş; bir bağ doku hastalığı veya kollajen-vasküler hastalıktır. İnflamatuvar bir reaksiyon sonrası, kalp, eklemler, santral sinir sistemi gibi organ tutulumu söz konusudur. A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu tonsillofarenjitten

yaklaşık üç hafta sonra klinik bulgular gelişmektedir. En önemli tablo ise kalp kapaklarında fibrozis, sonrasında ise gelişen kronik KY ve hemodinamik bozukluklardır. Kardit, poliartrit, korea, eritema marginatum, subkutan nodüller major kriterleri oluştururken, artralji, ateş, akut faz reaktanlarında artış, EKG'de PR mesafesinde uzama minor kriterleri oluşturmaktadır. Mitral ve aort kapakları ile mitral kordaların tutulumu sıklıdır. Mitral yetmezlik, romatik karditte en sık rastlanılan kapak bozukluğudur (31,32).

Konjenital kalp hastalıkları; gün geçtikçe artan bir popülasyonu etkilemekte olan bir sağlık sorunu olup erişkinlerde görülen konjenital kalp hastalıkları daha komplike seyretmekte ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Aritmiler daha sık ve farklı karakterdedir. Kalp odacıkları sıklıkla büyümüştür, sistolik disfonksiyon sıklıdır. Atriyal septal defekt erişkinlerde, özellikle kadınlarda en çok rastlanılan malformasyondur. Ventriküler septal defekt erişkinlerde ikinci en sık görülen patolojidir. Atriyoventriküler septal defekt, erişkinlerde çok nadir ilk tanı hastalığıdır. Patent duktus arteriosus konjenital kalp hastalıklarının %10-12'ni oluşturmaktadır. Biküspid aortik kapak, subaortik stenoz, aort koarktasyonu, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, Ebstein anomalisi, Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, Eisenmenger Sendromu erişkinlerde görülen diğer konjenital kalp hastalıklarıdır (33).

Periferik damar hastalığı; periferik arter hastalığı, vaskülit, vazospazm, venöz trombozis, venöz yetmezlik, lenfatik bozukluklar olarak ayrılabilir. Periferik arter hastalıkları, genelde AS sonucu gelişen obstrüksiyon ile alt ve üst ekstremitelere gerekli kanın gitmemesi ile karakterizedir. Egzersiz sırasında gelişen ve dinlenmekle azalan, ağrı, sızı, kramp, uyuşukluk, kas yorgunluğu, genelde lezyonun distalinde kladikasyo, tıkanıklığın distalinde nabzın azalması veya alınamaması, daralan arter üzerinde duyulan üfürüm ve kas atrofisi saptanabilir. Diğer arteriyel damar hastalıkları, fibromüsküler displazi, tromboanjitis obliterans, vaskülitler, akut arteriyel tıkanıklık, ateroembolizm, Torasik Outlet Sendromu, arteriyovenöz fistül, Raynaud's Sendromu, akrosiyanozis, livedo retikülaris, perniyo, eritromelalji, soğukta donma olarak sıralanabilir. Ayrıca venöz hastalıklar olarak, venöz tromboz, derin ven trombozu, süperfisiyel ven trombozu, varikoz venler, kronik venöz yetmezlik ve lenfatik hastalıklardan lenfödem, periferik damar hastalıklarını oluşturan diğer hastalıklar olarak sıralanabilir (34).

KVH içinde sayılan ritm-ileti bozuklukları ise uyarı oluşumu bozuklukları, uyarı iletimi bozuklukları ve uyarı oluşumu ile uyarı iletiminin bir arada olduğu bozukluklar olarak sınıflandırılabilir. Burada kısaca kalbin elektriksel uyarı oluşumu ve iletiminden bahsedecek olursak: Kalbin doğal ve primer uyarı odağı SAD'dir. SAD, sağ atriumla vena cava superiorun birleşim yerinde bulunan bir uyarı merkezidir. SAD, dakikada 60-100 uyarı çıkarabilme kabiliyetindedir. AVD, interatrial septum tabanında, triküspit annulusun

üzerinde, koroner sinüsün anteriorunda bulunan ve dakikada 40-60 uyarı çıkarabilen bir uyarı merkezidir. AVD'den sonra oluşan His Demeti, kalbin fibröz iskeletinden başlar, membranöz interventriküler septumun anteriorundan çapraz yapar, sol ve sağ dallara ayrılır, distal His Purkinje Sistemi'ni oluşturur, sağ ve sol ventriküllerin endokardiyumuna dağılır. Dakikada çıkardığı uyarı sayısı ise 25-40 kadardır. SAD'den kaynaklanan, hızı 60-100 vuruş/dakika sınırları içinde yer alan ve belirli özellikler taşıyan düzenli ritme normal sinüs ritmi denir. Normal sinüs ritmi dışında kalan ritm türleri ise aritmi başlığı altında toplanırlar. Aritmileri oluşturan temel etmenler, uyarı oluşumu bozuklukları, uyarı iletimi bozuklukları ve her ikisinin bir arada olduğu bozukluklardır. Ayrıca özel aritmi türlerinden sorumlu mekanizmalar da vardır. Uyarının oluşumundaki ve/ya da iletimindeki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan aritmiler, kökenlerini aldıkları kalp kesimine bakılarak tanımlanmaktadır (35).

#### **5.2. 5- Fluorourasil ve KVH**

1957'den beri kanser tedavisinde kullanılan, pek çok kanserin tedavisinde kendine yer bulmuş, kolorektal kanserler başta olmak üzere gastrointestinal kanserler, meme kanseri ve baş boyun tümörlerinin tedavisinde önemli bir ajan olan 5-Fluorourasil (5-FU); genelde diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılmaktadır (36).

Antimetabolit sınıfından fluoropirimidin analogu olan 5-FU, hücreye girdikten sonra birkaç biokimyasal yolu takip ederek çeşitli sitotoksik nükleotid formlarına dönüşür. Hücre içinde timidilat sentaz inhibisyonu sonucu deoksitimidin trifosfatı azaltır, böylece DNA biosentez ve tamirini engellemiş olur. Ayrıca DNA ve RNA ile birleşerek onların fonksiyonlarını inhibe eder (37). 5-FU'nun aktif metabolitleri olan fluorodeoksiuridin monofosfat, timidilat sentaz enzimini inhibe ederken; fluorouridin trifosfat ile fluorodeoksiuridin trifosfat, RNA ve DNA ile birleşerek bunların yapılarını bozup fonksiyonlarını engellerler (38). 5-FU'nun bir diğer önemli fonksiyonu ise programlı hücre ölümünü aktive etmesidir. Tüm bunların sonucunda ise kanser hücrelerinin ölümüne ve var olan tümör kitlesinin küçülmesine veya yok olmasına neden olmaktadır (37).

Oral kullanılması halinde barsak mukozasında bulunan dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi tarafından hızlıca parçalandığı için intravenöz kullanılması gereken 5-FU'nun intravenöz uygulanım sonrası yaklaşık yarı ömrü 8-14 dakikadır. 5-FU verilen kanser hastalarının yaklaşık %3 ila %5'i arasında görülen dihiropirimidin dehidrogenaz enzim eksikliği otozomal resesif geçişli olup böyle bir durum ölümle sonuçlanabilecek kadar ciddi seyirlidir. Leukovorin ile birlikte 5-FU kullanılması halinde cevap oranlarının



%11'den %21'lere çıktığı da bilinmektedir. 5-FU'nun infüzyonel şekilde kullanılması ise yine cevap oranlarını attırırken oluşabilecek yan etkileri de azaltmaktadır (37).

Intravenöz alınımından kısa bir süre sonra kemik iliği, gastrointestinal mukoza ve karaciğer başta olmak üzere tüm vücuta hızlıca dağılır. Öncelikle karaciğerde metabolize olur ve solunum sistemi ve böbrekler yoluyla itrah edilir. Gastrointestinal tümörler, meme, baş-boyun, mesane, over, karaciğer tümörlerinde endikasyona sahiptir. Bolus, günlük infüzyon, devamlı birkaç gün infüzyon şeklinde 200 ila 2600 mg/m<sup>2</sup>/gün dozlarında kullanılabilir. Öncesinde leukovorin verilmesi ile antitümör aktivitesi artmaktadır. Bolus uygulandımda daha sık görülen myelosupresyon sıklıkla nötropeni ve trombositopeni şeklindedir. Diyare, mukozit, el-ayak sendromu, nörolojik bulgular görülebilmektedir. Özellikle daha önceden KVH'ı olan hastalarda anjina ve myokardiyal iskemi bildirilmiştir (39). 5-FU, Mayo Clinic rejimi şeklinde verildiğinde (dört haftada bir beş gün) öncelikle kemik iliği supresyonu, ardından diare ve mukozite neden olurken, Roswell Park rejimi şeklinde (haftalık) verildiğinde nötropeni, devamlı infüzyon şeklinde verildiğinde ise öncelikle diare ve el-ayak sendromuna neden olmaktadır. Antiemetiklerle kolaylıkla kontrol altına alınan bulantı ve kusmalar, alopesi, tırnaklarda ve ciltte değişiklikler, somnolans, serebellar ataksi, üst motor nöron bulgularını içeren nörolojik bulgular yine 5-FU'nun neden olduğu yan etkilerdir. Vazospazmın neden olduğu göğüs ağrısı, kardiyak enzim yüksekliği ve EKG değişikliklerini içeren myokardiyal iskemi bulguları ise görülebilecek kardiyak etkilenmeleri oluşturmaktadır (37). Burada özellikle 5-FU'nun KVS üzerinde oluşturduğu yan etkileri irdelerek bu yolla 5-FU'nun öncül maddesi olan kapesitabinin oluşturacağı kardiyak kötü etkilenmeleri anlamayı kolaylaştıracağını düşünmekteyiz.

5-FU, 1957'den beri kullanımda olup ilk kardiyotoksik etkisi 1975 yılında tespit edilmiştir. Kardiyojenik şoka kadar varabilen etkilenmeler söz konusu iken, burada medikal onkoloğun birikimi bir kardiyoloğunkinden daha fazladır. Ayrıca erken tanı ile gelişebilecek kardiyak kötü etkilenmelerin önlenmesi ise bir başka önemli noktayı oluşturmaktadır (40). 5-FU'nun neden olduğu kardiyak etkilenmeleri temel olarak üçe ayırmak mümkün olup bunlar koroner bozukluklar, kalp yetmezliği ve kalp kaynaklı olduğu düşünülen ani ölümdür (41). Koroner etkilenmeye bağlı uzun dönemde gelişen kalp yetmezliği veya ani gelişen kalp yetmezliği ile ani gelişen kalbe bağlı ölümler nadir olup bunlar vaka halinde literatürde bulunmaktadır. 5-FU'ya bağlı kardiyak etkilenmeler sıklıkla karşımıza koroner bozukluklar sonucu ortaya çıkan ve göğüs ağrısı nedeni olan anjinadan MI'ya kadar uzanan bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır ve bizde daha çok bunu tespit etmekteyizdir (42).

Genel olarak 5-FU nedeniyle gelişen kardiyak toksisite insidansının %1.2-7.6 civarında olduğu, hayatı tehdit edici toksisitenin ise %1'in altında olduğu belirtilmektedir.

Koroner vazospazm sonucu gelişen myokardial iskemi bulgularını EKG'de tespit etmek mümkündür. MI, ciddi aritmiler, ani kardiyak ölüme de neden olmakla birlikte genelde kardiyak yan etkiler geriye dönüşlüdür (43). 5-FU toksisitesi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte koroner vazospazma ve hatta toksik inflamatuvar lezyonlara bağlı olduğu, genelde EKG ile bunun tespitinin mümkün olduğu ve bunun da yaklaşık %1.2 civarında olduğu kabul edilmektedir (44). Yapılan bir hayvan çalışmasında 5-FU'ya bağlı kardiyotoksitenin sadece vazospazm ile açıklanamayacağı; bununla birlikte intramyokardiyal arteriollerde kalınlaşma, myokardiyal nekroz, ventriküler hipertrofi, myokardiyal ve epikardiyal hücrelerde artmış apoptozise neden olduğu saptanılmıştır (45). 5-FU'ya bağlı kardiyotoksitenin infüzyonel tedavinin tercih edilmesi durumunda ve tedaviye leukovorin eklenmesiyle daha da arttığı saptanılmıştır (46). İnfüzyonel 5-FU kullanımı ile birlikte 5-FU'nun diğer ilaçlarla kombine edilmesi ve tedaviye radyoterapinin eklenmesi yine 5-FU'nun kardiyak kötü etkilenmelerini arttıran faktörler arasında gösterilmektedir (42). Bolus 5-FU tedavisi sırasında %1.6-3 civarında kardiyotoksite rapor edilirken 5 günlük infüzyonel tedavi sırasında bu oranın %7.6-18'lere çıktığı ve 2 günlük infüzyonel de Gramont's rejimi ile bunun %2.5 gibi makul sınırlara çekildiği de bilinmektedir (47). 5-FU'ya bağlı kardiyak etkilenme iyi prognozlu olmasına rağmen %2.2 ila %13 arasında bir mortalite oranına sahip olduğu, bu nedenle böyle bir etkilenmenin tespit edilmesi halinde hemen 5-FU tedavisinin kesilmesi ve gereken kardiyolojik müdahalenin yapılması göz önünde tutulması gereken kritik noktayı oluşturmaktadır (48). 5-FU'ya bağlı kardiyak kötü etkilenmenin öncelikle koroner vazospazma bağlı olduğu düşünüldüğünde, daha önceden 5-FU kullanımı nedeniyle kardiyak kötü etkilenme hikayesi olan vakalarda yine 5-FU kullanılması gereken bir durum söz konusu ise bu hastalara verapamil tipi kalsiyum kanal blokleri veya nitratların verilmesi böyle bir etkilenmeyi azaltabileceği de bilinmelidir (49). Bununla birlikte bazı çalışmalarda, kalsiyum kanal blokleri ve nitrat kullanan hastalarda 5-FU'ya bağlı kardiyak etkilenmenin daha çok görüldüğü tespit edilmiş, fakat bu hastaların daha önceden varolan KAH nedeniyle bu ilaçları kullandığı ve KAH olan hastalarda zaten kardiyak etkilenmenin daha çok görüldüğü vurgulanmıştır (50).

5-FU nedeniyle ortaya çıkabilecek kardiyak kötü etkilenmeleri saptamada EKG çok önemli bir yere sahip olup, 5-FU verilmesinden sonra ekokardiyografi (EKO) veya kardiyak enzim seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmezken varolabilecek etkilenmelerin EKG ile tespiti basit ama etkili bir şekilde mümkün olabilmektedir (51). Olabilecek yan etkileri tanımlamada EKG bu denli önemli olup 5-FU başlanılan hastalara tedavi öncesi rutin EKG çekilmesini öneren yayınlara da rastlamak mümkündür (52). Bununla birlikte 5-FU'nun neden olabileceği kardiyak etkilenmeleri ortaya koyabilecek bir başka etkili tanı testi holter

EKG olup özellikle kardiyak ritmi ve ileti bozukluklarını dökümante etmede yararlı bulunmuştur (53).

Bilinmesi gereken şudur ki: 5-FU'ya bağlı kardiyotoksisite kemoterapötik ilaçlara bağlı kardiyotoksisitenin antrasiklinlerden sonra gelen ikinci sık nedenidir. Özellikle önceden kardiyak hastalık hikayesi olan hastalarda ve kalp bölgesini kapsayacak şekilde radyoterapi alan hastalarda bu daha sık karşılaşılan bir durumdur. Göğüs ağrısı, bulantı, terleme ve tipik EKG bulguları ile 5-FU'nun neden olabileceği kardiyak etkilenmeler kolaylıkla tanınabilir. 5-FU tedavisinin erken dönemde kesilmesiyle de oluşabilecek kardiyak etkilenmeler kolaylıkla önlenabilmektedir (54).

### 5.3. Kapesitabin ve KVH

N-4-pentoksikarbonil-5-deoksi-5-fluorositidin yani kapesitabin, yeni jenerasyon oral fluoropirimidin karbamat olup, 5-FU'nun bir ön ilacı antimetabolit sınıfından bir ajandır. Alındıktan kısa bir süre sonra yaklaşık %80'e varan bir biyoyararlanım oranı ile barsaktan emilir. Aktif bir madde olan 5-FU'ya dönüşebilmesi için üç enzimatik reaksiyondan geçmesi gerekmektedir. Öncelikle karaciğerde karboksilesteraz enzimiyle 5-deoksi-5-fluorositidine, ardından sitidin deaminaz enzimi ile de 5-deoksi-5-fluorouridine dönüşür. Özellikle kanser hücresinde olmak üzere de timidin fosforilaz enzimi yardımı ile 5-FU'ya dönüşür. Tümör dokusundaki yoğunluğu normal dokuya göre 3.5 kat, seruma göre 20 kat fazladır. Serumda 1.5 saatte pik yapar, oluşan 5-FU ise 2 saatte pik yapar. Öncelikle böbrekler yoluyla vücuttan atılan kapesitabin ve metabolitlerinin böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanımına dikkat edilmesi gerekmektedir. Kreatinin klerensi 30 mL/dk altında olan vakalarda ise önerilmemektedir. Sıklıkla görülen toksik etkisi diare ve el-ayak sendromu olan kapesitabinin myelosupresyon, nötropenik ateş, mukozit, alopesi, bulantı ve kusma yapma oranları 5-FU ile karşılaştırıldığında daha azdır. Geçici ve klinik olarak asemptomatik bilirubin yükselmeleri yine görülebilecek yan etkilerdendir (1).

Kapesitabinin kardiyak yan etkileri 5-FU'ya benzer özelliklerde olup bu da vücutta 5-FU'ya dönüşümünden kaynaklanmaktadır. Kardiyak toksisite oranları %3 ve ciddi kardiyak etkilenmeler %1 kadardır. Burada kesin mekanizma anlaşılmamasına rağmen kapesitabin ve metabolitlerinin olasılıkla vasküler spazm nedeni kardiyotoksik olduğu ileri sürülmüştür. Nitratlara cevap veren vazokonstriksiyon, endotelial hasar, myokarditis yine neden olarak ileri sürülmüştür. Daha önceden varolan kardiyak iskemi veya aritmi, mediastinal radyoterapi hikayesi, daha önceden kardiyotoksik ilaçlar kullanmış olması

kapesitabinin kardiyak kötü etkilerini arttırmaktadır. İlacın hemen kesilmesinin dışında kardiyak toksisiteyi önleyecek daha etkili başka herhangi bir önlem bulunmamaktadır (2).

Kapesitabin, ilk olarak 1998 yılında antrasiklin ve taksan rezistan meme kanserinde kullanım onayı almış olup ardından dosetaksel ile birlikte metastatik meme kanserinde ikinci sıra tedavide, trastuzumab temelli tedavi sonrası progresyon gösteren meme kanseri hastalarında lapatinib ile birlikte, metastatik kolorektal kanserli hastalarda ilk sıra tedavide ve evre üç kolon kanserinde tek ajan olarak adjuvan tedavide onay almıştır. Son yıllarda ise oksaliplatin veya irinotekan ile kombine olarak metastatik kolorektal kanserli hastalarda ve neoadjuvan tedavide radyoterapi ile birlikte lokal ileri rektum kanserinde kullanımı sözkonusudur. Ayrıca pankreas, gastroözofageal, over ve baş-boyun gibi diğer pek çok solid tümörün tedavisinde etkili bulunmuştur (1). Ülkemizde ise “metastatik kolorektal kanserli hastaların birinci basamak tedavisinde, lokal ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisinde; antrasiklin içeren sitotoksik tedavinin başarısız olmasından sonra taksan grubu kemoterapötiklerle kombinasyon halinde endikedir. Bu hastalar önceden antrasiklin veya taksan almışlar ise kapesitabin tek başına monoterapi olarak endikedir” olarak onay almıştır (3).

5-FU'nun neden olduğu kardiyak kötü etkilenmeler çok detaylı olarak ele alınıp bununla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen kapesitabin için böyle bir şey daha nadir rastlanan bir durumdur ve üzerinde durulup araştırılması gereken bir konu olarak hala güncelliğini korumaktadır (4). Gerek 5-FU'nun kullanılmadığı durumlarda gerekse de kullanım kolaylığından dolayı kullanımı giderek yaygınlaşan kapesitabinin kardiyak toksisitesinin ortaya konulması bu ilacın kullanımı kadar önem kazanmaktadır (5). 5-FU'nun neden olduğu koroner vazospazm, direk sitotoksik endotelial hasar ve trombüs formasyonu oluşabilecek kardiyak kötü etkilenmelerin temel nedenleri olup klinikte karşımıza göğüs ağrısı, iskemik EKG değişiklikleri, MI, ventriküler aritmi ve ölüm şeklinde çıkmaktadır. Bir oral fluoropirimidin olan kapesitabin yine benzer mekanizmalarla infüzyonel 5-FU benzeri etki göstererek kardiyak kötü etkilenmelere neden olup benzer klinik tabloya yol açmaktadır. Fakat kardiyak toksisite insidansı 5-FU'da hemen hemen ortaya konulmuş iken (%1.2-18) kapesitabin için bu hala araştırma konusudur (6).

Miyokardiyal hasar, trombojenik etkiler, immünoallerjik reaksiyonlar ve en önemlisi koroner arter spazmına sekonder gelişen iskemi 5-FU'ya bağlı gelişen kardiyak etkilenmenin esas nedenlerini oluştururken, kapesitabin için de hemen hemen aynı nedenler sözkonusudur. Hem makro hem de mikrovasküler düzeyde koroner arterlerin kontraksiyonuna bağlı koroner spazm gelişmekte ve miyokardiyal iskemi oluşmaktadır. Bunun sonucunda da sıklıkla hasta karşımıza göğüs ağrısı ve EKG'de ST segment değişiklikleri ile çıkmaktadır (7). Kapesitabin kullanan hastalarda kardiyak etkilenmelerin

infüzyonel 5-FU'ya benzer şekilde ve oranda olduğu ve yaklaşık bunun %5.5 kadar olduğu belirtilmektedir (8). Kapesitabin ve 5-FU'nun birlikte kullanıldığı bir çalışmada kardiyak etkilenmelerin yaklaşık oranının %4.3 olduğu ve daha önceden KVH'ı olan ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak etkilenmelere daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir (9). Bir diğer önemli nokta ise kapesitabin ile diğer ilaçların kombine edilmesi halinde kombine edilen ilacın da göstereceği kötü etkilenmeye bağlı olarak kardiyak etkilenmelerin oranının ve ciddiyetinin arttığıdır (10).

Kapesitabine bağlı kardiyak etkilenme görülmesi halinde bu kardiyak etkilenmeler %71.7 oranında göğüs ağrısı, %11.3 oranında aritmiler ve %11.3 oranında MI olarak sıralanabilmektedir. Kardiyak etkilenme görülmesi halinde hastaların %11.3'ünde sonuç ölüm olabilmektedir (11).

Bir hastada daha önce varolan KVH kapesitabin kullanmasının önünde bir engel değildir. Fakat bu hastaların, kardiyak etkilenme olasılıklarının yüksek olması nedeniyle daha dikkatle izlenmesi gerekecektir. Kapesitabine bağlı olduğu saptanılan kardiyak etkilenme söz konusu olduğunda mutlaka fluoropirimidin kullanılacaksa kapesitabin kesilip 5-FU veya raltitrexede geçilmelidir (12). Burada kapesitabin kesildikten sonra raltitrexed dünyada yaygın olarak bulunan bir ilaç olmadığından eğer raltitrexed verilemeyecekse genelde seçilen yöntem bolus 5-FU'nun nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri ile kombine edilerek verilmesidir (13).

## 6. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza haziran 2009 ile haziran 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na kanser tedavisi amacıyla başvuran ve bu amaçla ülkemizde kullanım onayı bulunan oral fluoropirimidin olan kapesitabin planlanmış olan 52 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalar daha önce kapesitabin kullanmamış hastalardı. Hastaların daha önceden herhangi bir kardiyak hastalık öykülerinin olması kapesitabin kullanmasına engel teşkil etmediğinden bu hastalara da kapesitabin verilmişti.

Kapesitabin kullanan hastalarda anjina pektoris (stabil veya unstabil), myokardial iskemi, myokardial infarktüs ve kardiyak ritm bozukluğu (EKG'ye yansıyan) gelişmesi halinde bu durum ciddi kardiyak etkilenme olarak değerlendirildi. Kapesitabine bağlı olduğu kesin olarak saptanılan ciddi kardiyak etkilenme söz konusu olduğunda kapesitabin tedavisi kesilerek oluşan kardiyak kötü etkilenmeye karşı gereken kardiyolojik tedaviler planlanıp uygulandı.

Hastalara kapesitabin tedavisi verilmeden önce özellikle kardiyovasküler sistem (KVS)'e yönelik anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra bazal 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Herhangi bir kardiyolojik patoloji tespit edilmeyen hastalara kapesitabin ilacı başlandı. KVS'ye ait herhangi bir patoloji saptanılması halinde ise Kardiyoloji AD ile hasta konsülte edildi. Onların önerileri doğrultusunda hastaya gereken kardiyolojik tetkik ve tedaviler uygulandı ve onların kapesitabin başlanılmasında sakınca görmediği hastalara kapesitabin başlandı.

Hastalar kapesitabin tedavisini tek ajan olarak alacaklarsa 2500 mg/gün, kombinasyon rejimleri içerisinde alacaklarsa 2000 mg/gün dozda iki hafta kullanıp bir hafta ara verecek şekilde planlanmıştı. Kapesitabin ile kombine edilen ajanlardan dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>'den 21 günde bir, oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>'den 21 günde bir, vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup>'den birinci ve sekizinci günler olmak üzere 21 günde bir, irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup>'den 21 günde bir ve lapatinib 1250 mg/gün hergün dozlarında planlanmıştı.

Hastalara kapesitabin tedavisi başlandıktan sonra takip amacıyla kapesitabin başlandıktan en az bir saat sonra, kapesitabin başlandıktan sonraki 4. günde, kapesitabin başlandıktan sonraki 21. günde ve kapesitabin başlandıktan sonraki 24. günde şikayetleri sorgulandı, herhangi bir değişiklik olması halinde tekrar fizik muayeneleri değerlendirildi ve her defasında 12 derivasyonlu EKG tetkikleri çekildi. Burada özellikle iskemi bulguları, enfarktüs bulguları ve ritm bulguları değerlendirildi. Hastaların EKG'ye yansıyan veya takipte hastanın şikayetlerine yönelik tekrarlanan anamnez ve fizik

muayenede tespit edilip de EKG'ye yansımayan tüm kardiyak kötü etkilenmeleri not edildi. Gerek duyulması halinde Kardiyoloji AD ile konsülte edildi.

Hastaların EKG'leri değerlendirilirken sol ventrikül hipertrofisi için Sokolow İndeksi ve Romhilt-Estes Puan Sistemi ve sağ ventrikül hipertrofisi için Sokolow İndeksi kullanılırken diğer bulgular için klasik EKG kriterleri kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Scienses for Windows (SPSS) Version 15.0 bilgisayar programı kullanılarak; iki grubun ortalaması analizinde t Testi, bağımsız iki grup ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edildi.

## 7. BULGULAR

Çalışmaya kapasitabin verilen, ortanca yaşları 59,0 olan toplam 52 hasta alındı. Hastaların 39'u (%75,0) kadın, 13'ü (%25,0) erkekti. Hastaların 32 (%61,5)'si metastatik meme kanseri, 18 (%34,6)'i metastatik kolon kanseri, 2 (%3,9)'si metastatik mide kanseriydi.

Hastaların 18 (%34,6)'ine tek ajan kapasitabin tedavisi planlanıp verilirken 34 (%65,4)'üne kapasitabin diğer ilaçlarla kombine edilmişti. Burada kombinasyon rejimlerinde kapasitabin ile birlikte ikinci ajan olarak dosetaksel, oksaliplatin, vinorelbin, irinotekan ve lapatinib planlanmıştı. Hastaların 26 (%50)'sı birinci sıra kemoterapi (KT) rejimi şeklinde kapasitabini tedavisini alırken, 16 (%30,8)'sı ikinci sırada, 10 (%19,2)'u üçüncü sırada kapasitabin tedavisini alıyordu.

Hastaların 29 (%55,7)'u daha önce göğüs bölgesine radyoterapi (RT) almıştı. Hastaların 30 (%55,7)'u daha önce antrasiklinli KT rejimi almıştı. Hastaların 9 (%17,3)'u daha önce trastuzumab içeren KT rejimi almıştı.

Hastaların 12 (%23,0)'sinde tedaviler öncesinde KVS'ye ait şikayeti mevcuttu. Burada 8 hastada çarpıntı ve 7 hastada nefes darlığı en sık görülen şikayetleri oluşturuyordu. Hastaların 16 (%30,8)'sında daha önceden KVS'ye ait hastalık öyküsü mevcuttu. Burada 11 hastada hipertansiyon (HT) ve 6 hastada koroner arter hastalığı (KAH) ve ona bağlı miyokardiyal enfarktüs (MI) en sık kardiyak hastalık öykülerini oluşturuyordu. Bu hastalardan 10'u antihipertansif ilaç kullanırken, 3'ü antihipertansif ilaçlarla birlikte antihiperlipidemik ilaç kullanıyordu.

Hastaların 16 (%26,9)'sında kapasitabin tedavisi başlanılmadan önce yapılan fizik muayenelerinde KVS'ye ait bulgu saptandı. Bunlardan 5 hastada taşikardi, 4 hastada pretibial ödem en sık saptanılan fizik muayene bulgularını oluşturuyordu.

Hastalara kapasitabin tedavisi başlanılmadan önce çekilen EKG tetkiklerinde 37 (%71,8)'sinde önemli EKG bulgusu saptandı (Tablo 1).

Hastalara kapasitabin tedavisi başlanılmadan önce anamnez, fizik muayene ve EKG bulguları değerlendirildikten sonra bu hastalardan 13 (%25,0)'ü Kardiyoloji Anabilim Dalı ile konsülte edildi. Bunların 11'ine ekokardiyografi (EKO) tetkiki uygulandı. 5 hastada KVS'ye ait patoloji saptandı. Bununla birlikte kapasitabin kullanmasında sakınca görülen hasta olmadı.

Hastalara kapasitabin tedavisi başlandıktan sonra takip amacıyla kapasitabin kullandıktan en az bir saat sonra, kapasitabin kullanırken 4. günde, 21. günde ve 24. günde olmak üzere KVS'ye yönelik kontrolleri yapıldı. Burada yapılan takiplerde hastaların



18 (%34,6)'inde yeni gelişen KVS'ye ait şikayet, 6 (%11,5)'sında fizik muayene değişikliği, 17 (%32,6)'sında EKG değişikliği saptandı (Tablo 2). Hastaların yeni saptanan EKG bulguları tablo 3'de belirtilmiştir. Takipte yapılan EKG tetkikleri sonucu düzeltilmiş QT intervali (QTc) hastaların 10 (%19,2)'unda kapesitabine bağlı olarak uzadığı tespit edildi. Burada ölçülen 440 msn üzeri değer uzamış QTc intervali olarak kabul edildi. Hastalara ait QTc değerleri şekil 1'de gösterilmiştir. Hastaların 6 (%11,5)'sında kapesitabin tedavisi başlanılmadan önce yapılan EKG değerlendirmelerinde PR mesafeleri uzun saptanmışken hiçbir hasta kısa PR mesafesine sahip değildi. Kapesitabin tedavisi başlandıktan sonra, iki hastada dördüncü günde bir hastada ise yirmibirinci günde olmak üzere toplam 3 (%5,8) hastada PR mesafesinde uzama saptandı. Dördüncü günde PR mesafesi uzamış iki hastada da QTc intervali uzamış olarak tespit edildi. Burada ölçülen PR mesafesi 120 ila 200 msn arası normal olarak kabul edildi. Hastaların takiplerinde EKG ölçümlerine göre elde edilen PR mesafesi değerleri şekil 2'de gösterilmiştir.

Hastalar kapesitabin tedavisine bağlı olabilecek kardiyak kötü etkilenmeler açısından değerlendirildiğinde, burada tedavi öncesi KVS'ye ait şikayetlerle tedaviyle birlikte gelişen şikayetler karşılaştırıldığında ve tedavi öncesi KVS'ye ait fizik muayene bulguları ile tedaviyle birlikte yeni gelişen fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0.189$  ve  $p=0.077$ ). Kapesitabin tedavisi öncesi saptanan EKG bulguları ile tedavi sırasında yeni gelişen EKG bulguları karşılaştırıldığında ise anlamlı oranda yeni bulgu geliştiği tespit edildi ( $p=0.001$ ). Bir başka önemli nokta ise hastaların kapesitabin tedavisi sırasında yeni gelişen şikayetlerinin, kapesitabin tedavisi alırken yeni tespit edilen fizik muayene bulgularının ve kapesitabin tedavisi alırken yeni gelişen EKG bulgularının sıklıkla kapesitabin tedavisinin dördüncü gününde saptanması anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.016$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.031$ ).

Hastalara kapesitabin tedavisi başlandıktan sonra takiplerinde yeni şikayetlerinin gelişmesinin, EKG değişikliği oluşmasının, QTc intervalinde uzama saptanmasının, kapesitabine bağlı kardiyak kötü etkilenme olmasının ve bunun sonucunda kapesitabin tedavisinin kesilmesinin bunları etkileyen faktörlerle ilişkileri incelendiğinde kapesitabin tedavisi öncesi yapılan EKG tetkikinde anormallik saptanan hastalarda yeni gelişen KVS'ye ait şikayetlerin daha fazla olduğunu ( $p=0.022$ ), daha önceden göğüs bölgesine radyoterapi (RT) alan hastalarda EKG değişikliklerinin daha fazla geliştiğini ( $p=0.036$ ), meme kanserli hastalarda QTc intervalinde uzama saptanması istatistiksel olarak sınırda iken ( $p=0.055$ ) daha önceden tedavi amaçlı trastuzumab ilacı alan hastalarda QTc intervalinde uzama olmasının daha fazla görüldüğü tespit edildi ( $p=0.043$ ).

Hastaların 3 (%5,8)'ünde kapesitabine bağlı ciddi kardiyak kötü etkilenme saptandı. Her üç hastada kadın hastaydı. Bu hastalardan birincisi, kapesitabin tedavisinin

dördüncü gününde göğüs ağrısı ve nefes darlığı gelişmesi üzerine başvurdu. Muayenesinde taşikardi ve hipotansiyon saptanılırken, çekilen EKG tetkikinde ST segment depresyonu ve QTc intervalinde uzama tespit edildi. İkinci hasta yirmibirinci günde çarpıntı şikayeti nedeniyle başvururken fizik muayenesinde hasta ritmik ve taşikardik olarak görüldü. Çekilen EKG tetkikinde ST segment depresyonu ve anterior derivasyonlarda T dalga negatifliği saptandı. QTc intervalinde herhangi bir uzama yoktu. Üçüncü hasta tedavisinin dördüncü gününde nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Muayenesinde hasta ritmik ve taşikardik, ayrıca hipotansif idi. EKG tetkikinde sinüs taşikardisi dışında bulgu yoktu ve QTc intervalinde uzama saptanılmadı. Her üç hastanın da kapesitabin tedavileri kesildi. Yapılan takiplerde hastaların şikayetlerinde, muayene bulgularında ve EKG tetkiklerinde KVS'ye ait anormallikleri işaret eden tüm bulguların düzeldiği görüldü.

Hastalarda kapesitabine bağlı ciddi kardiyak etkilenme olarak anjina pectoris (göğüs ağrısı), miyokardial iskemi (T dalga negatifliği, ST segment depresyonu) ve kardiyak ritm bozukluğu (sinüs taşikardisi) saptanılırken miyokardial infarktüs ve ölüm gibi diğer ciddi kardiyak kötü etkilenmeler hiçbir hastada saptanılmadı.

**Tablo 1. Hastalarda kapesitabin tedavisi öncesi saptanan elektrokardiyografi (EKG) bulguları**

<b>Saptanan bulgular</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tüm önemli <sup>1</sup>EKG bulguları</b>	37 (71,2)
<b>Nonspesifik ST-T değişikliği</b>	13 (25)
<b>Sinüs taşikardisi</b>	10 (19,2)
<b>PR mesafesi uzamış</b>	6 (%11,5)
<b>Uzun <sup>2</sup>QTc intervali</b>	5 (9,6)
<b>Birinci derece <sup>3</sup>AV bloku</b>	5 (9,6)
<b>T dalgası negatifliği</b>	5 (9,6)
<b>Geçirilmiş miyokard infarktüsü</b>	4 (7,7)
<b>ST segment depresyonu</b>	4 (7,7)
<b>Atriyal erken vuru</b>	3 (5,8)
<b>R dalgası progresyon kaybı</b>	3 (5,8)
<b>Sol dal bloku</b>	3 (5,8)
<b>Ventriküler erken vuru</b>	2 (3,8)
<b>Anevrizmatik ST segment yüksekliği</b>	2 (3,8)
<b>Sol anterior hemiblok</b>	2 (3,8)
<b>Voltaj düşüklüğü</b>	2 (3,8)
<b>Sağ dal bloku</b>	1 (1,9)
<b>Sol ventrikül hipertrofisi bulgusu</b>	1 (1,9)

<sup>1</sup>: Elektrokardiyografi

<sup>2</sup>: Düzeltilmiş QT İntervali

<sup>3</sup>: Atriyovertriküler

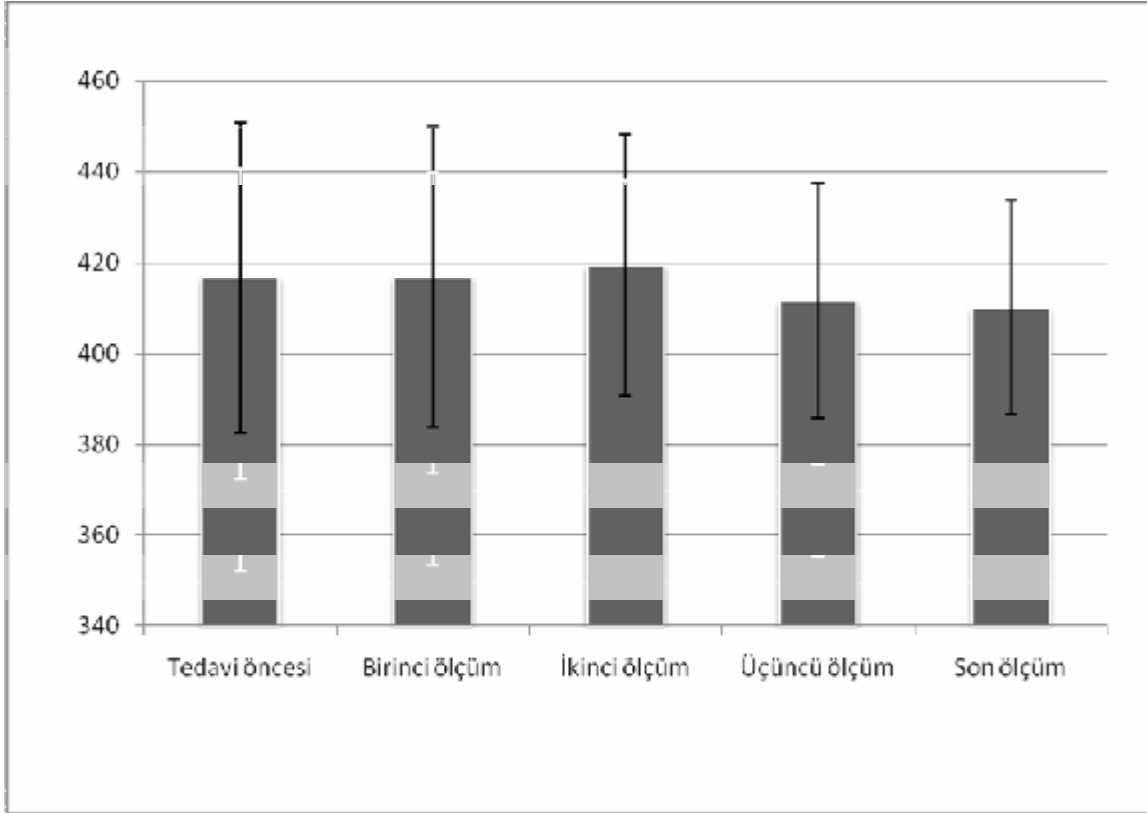
**Tablo 2. Hastalara kapesitabin tedavisi başlandıktan sonra yeni gelişen şikayet ve fizik muayene bulguları ile elektrokardiyografi (EKG) tetkiklerinde saptanan değişiklikler**

<b>Özellik</b>	<b>Bulgu/Semptom</b>	<b>n (%)</b>
<b>Yeni şikayet saptanan hastalar</b>		<b>18 (34,6)</b>
	<b>Çarpıntı</b>	<b>12 (23,0)</b>
	<b>Göğüs ağrısı</b>	<b>5 (9,6)</b>
	<b>Nefes darlığı</b>	<b>4 (7,6)</b>
<b>Yeni fizik muayene bulgusu saptanan hastalar</b>		<b>6 (11,5)</b>
	<b>Taşikardi</b>	<b>3 (5,8)</b>
	<b>Hipotansiyon</b>	<b>2 (3,8)</b>
	<b>Hipertansiyon</b>	<b>1 (1,9)</b>
<b>Yeni elektrokardiyografi değişikliği saptanan hastalar</b>		<b>16 (30,8)</b>
	<b>Kapesitabin kullandıktan en az bir saat sonra</b>	<b>2 (3,8)</b>
	<b>Kapesitabin kullandıktan sonraki dördüncü günde</b>	<b>12 (23,0)</b>
	<b>Kapesitabin kullandıktan sonraki yirmibirinci günde</b>	<b>5 (9,6)</b>
	<b>Kapesitabin kullandıktan sonraki yirmidördüncü günde</b>	<b>6 (11,5)</b>

**Tablo 3. Kapesitabin tedavisi alırken gelişen elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri**

Yeni saptanan elektrokardiyografi bulgusu	Kapesitabin kullandıktan en az bir saat sonra (n)	Kapesitabin kullandıktan sonraki dördüncü günde (n)	Kapesitabin kullandıktan sonraki yirmibirinci günde (n)	Kapesitabin kullandıktan sonraki yirmidördüncü günde (n)	Toplam bulgu sayısı n (%)
Sinüs taşikardisi (n)	2	5	1	3	11 (21,1)
Sinüs bradikardisi (n)		1			1 (1,9)
ST segment depresyonu (n)		3	1	1	5 (9,6)
Sol aks deviasyonu (n)		2		1	3 (5,8)
Nonspesifik ST-T dalga değişikliği (n)	1	1	1	1	4 (7,6)
Bifazik T dalgası (n)		1			1 (1,9)
T dalga negatifliği (n)		1	1	1	3 (5,8)
Voltaj düşüklüğü (n)			1		1 (1,9)
Atriyal erken vuru (n)			1	1	2 (3,8)
Ventriküler erken vuru (n)			1	1	2 (3,8)
PR mesafesinde uzama (n)		2	1		3 (5,8)
QTc intervalinde uzama (n)		7	3		10 (19,2)
Toplam hasta sayısı n (%)	2 (3,8)	12 (23,0)	5 (9,6)	6 (11,5)	

**Şekil 1. Hastaların elektrokardiyografi tetkiklerindeki <sup>1</sup>QTc intervalinin seyri**



Tedavi öncesi: Kapesitabin tedavisi öncesi

Birinci ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası en az bir saat sonra

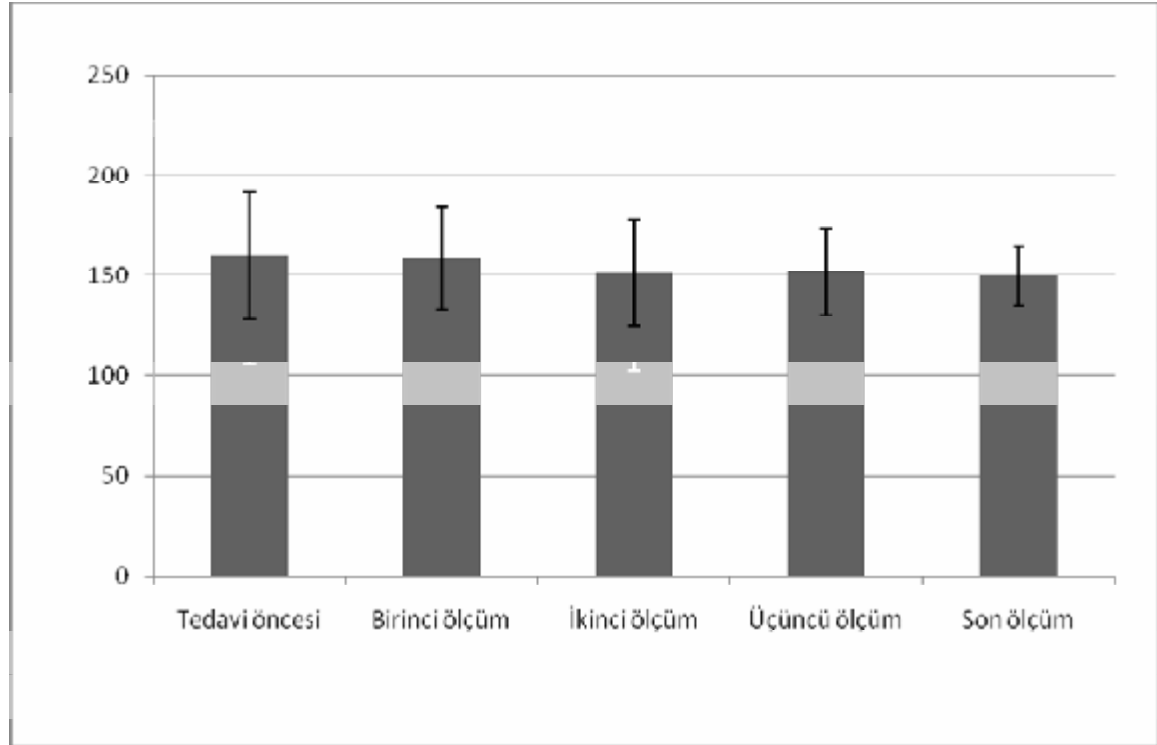
İkinci ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası dördüncü günde

Üçüncü Ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası yirmibirinci günde

Son ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası yirmidördüncü günde

1: Düzeltilmiş QT intervali

**Şekil 2. Hastaların elektrokardiyografi tetkiklerindeki PR mesafelerinin seyri**



Tedavi öncesi: Kapesitabin tedavisi öncesi

Birinci ölçüm: Kapesitabin tedavisinden en az bir saat sonra

İkinci ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası dördüncü günde

Üçüncü Ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası yirmibirinci günde

Son Ölçüm: Kapesitabin tedavisi sonrası yirmidördüncü günde

## 8. TARTIŞMA

Literatüre bakıldığında yeni jenerasyon oral fluoropirimidin karbamat olup 5-FU'nun bir ön ilacı antimetabolit olan kapesitabinin kardiyak kötü etkilenmeler açısından detaylı olarak ele alınıp bununla ilgili çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu hemen göze çarpan bir konudur. Gerek 5-FU'nun kullanılmadığı durumlarda gerekse de kullanım kolaylığından dolayı kullanımı giderek yaygınlaşan kapesitabinin kardiyak toksisitesinin ortaya konulması bu ilacın kullanımı kadar önem kazanmış bir noktadır. Bu amaçla kapesitabin kullanılması planlanmış 52 kanser hastası kardiyak açıdan değerlendirildi ve kapesitabin tedavisi alırken oluşabilecek kardiyak kötü etkilenmeleri saptamak amacıyla ileriye dönük takibe alındı.

Çalışmaya alınan hastalar kapesitabin verilen metastatik meme kanseri, metastatik kolon kanseri ve metastatik mide kanseri hastalar iken bu hastaların 18 (%34,6)'inde yeni gelişen kardiyak sisteme ait şikayet, 6 (%11,5)'sında yeni gelişen kardiyak sisteme ait fizik muayene değişikliği ve 17 (%32,6)'sında yeni gelişen EKG değişikliği saptandı. Yapılan EKG tetkikleri sonucu QTc intervali hastaların 10 (%19,2)'unda uzamış olarak tespit edildi. 3 (%5,8) hastada kapesitabin başlandıktan sonra yapılan EKG tetkiklerinde PR mesafesinde uzama saptandı. PR mesafesi uzamış iki hastada QTc intervali de uzamış olarak tespit edildi. Kapesitabin tedavisi öncesi EKO tetkikinde anormallik saptanan hastalarda kapesitabin tedavisi sonrası yeni gelişen kardiyak sisteme ait şikayetlerin daha sık görüldüğü, daha önceden göğüs bölgesine RT alan hastalarda kapesitabin tedavisi başlandıktan sonra EKG değişikliklerinin daha fazla geliştiği, meme kanseri olan hastalarda kapesitabin tedavisi sonrası QTc uzamasındaki anlamlılık istatistiksel olarak sınırdaki iken bu hastalardan trastuzumab alanlarda QTc uzamasının daha fazla görüldüğü tespit edildi. Bununla birlikte kapesitabinin ciddi kardiyak etkilenmelerini gösteren ve kapesitabinin kesilmesini gerektirecek bulgular 3 (%5,8) hastada saptandı. Bu 3 hastada kapesitabine bağlı ciddi kardiyak kötü etkilenme olarak anjina pectoris (göğüs ağrısı), myokardial iskemi (T dalga negatifliği, ST segment depresyonu) ve kardiyak ritim bozukluğu (sinüs taşikardisi) saptandı. Kapesitabine bağlı miyokardial infarktüs ve ölüm gibi diğer ciddi kardiyak kötü etkilenmeler hiçbir hastada saptanılmadı.

Kapesitabin alındıktan sonra vücutta 5-FU'ya dönüştüğünden kardiyak yan etkilerinin de 5-FU ile benzer olduğu ve hemen hemen aynı mekanizmalarla kardiyak yan etkilere neden olduğu ileri sürülmektedir. Olasılıkla vasküler spazm nedenli kardiyotoksik olduğu iddia edilen kapesitabin, nitratlara cevap veren vazokonstriksiyon, endotelial hasar ve miyokarditis gibi diğer mekanizmalarda kardiyak yan etkilere neden olabilmektedir (2).



Bu amaçla öncelikle 5-FU'nun neden olduğu kardiyak etkilenmeleri irdelemeyi uygun bulduk.

İlk kullanıma girdiği 1957'den beri onkolojide kullanımı çok yaygın olan 5-FU'nun neden olduğu kardiyak kötü etkilenmeler onkolojide önemi sıklıkla vurgulanan bir noktadır (41). 5-FU'ya bağlı kardiyotoksisite kemoterapötik ilaçlara bağlı kardiyotoksisitenin antrasiklinlerden sonra gelen ikinci sık nedenidir. Özellikle önceden kardiyak hastalık hikayesi olan hastalarda ve kalp bölgesini kapsayacak şekilde radyoterapi alan hastalarda bu daha sık karşılaşılan bir durumdur (54). 5-FU'ya bağlı kardiyak etkilenmeler sıklıkla karşımıza koroner bozukluklar sonucu ortaya çıkan ve göğüs ağrısı nedeni olan anjinadan MI'ya kadar uzanan bir yelpazede çıkmaktadır (42). Genel olarak 5-FU nedeniyle gelişen kardiyak toksisite insidansının %1,2-7,6 civarında olduğu, hayatı tehdit edici toksisitenin ise %1'in altında olduğu belirtilmektedir. 5-FU'ya bağlı kardiyak yan etkiler ilaç kesildikten sonra genelde geriye dönüşlüdür (43). Bir çalışmada 5-FU'ya bağlı kardiyotoksisitenin sadece vazospazm nedeni olmadığı ilave olarak 5-FU'nun intramiyokardiyal arteriollerde kalınlaşma, miyokardiyal nekroz, ventriküler hipertrofi, miyokardiyal ve epikardiyal hücrelerde artmış apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (45). 5-FU'ya bağlı kardiyotoksisitenin infüzyonel tedavinin tercih edilmesi durumunda arttığı, tedaviye leukovorin eklenmesi durumunda ise daha da şiddetlendiği görülmüştür (46). İnfüzyonel 5-FU kullanımı ile birlikte 5-FU'nun diğer ilaçlarla kombine edilmesi ve tedaviye radyoterapinin eklenmesi yine 5-FU'nun kardiyak kötü etkilenmelerini arttıran faktörler arasında gösterilmektedir (42). Bolus 5-FU tedavisi sırasında %1,6-3,0 civarında kardiyotoksisite rapor edilirken 5 günlük infüzyonel tedavi sırasında bu oranın %7,6-18,0'lara çıktığı ve 2 günlük infüzyonel de Gramont's rejimi ile bunun %2,5 gibi makul sınırlara çekildiği de bilinmektedir (47). 5-FU'ya bağlı kardiyak etkilenme iyi prognozlu olmasına rağmen %2,2 ila %13,0 arasında bir mortalite oranına sahip olduğu, bu nedenle böyle bir etkilenmenin tespit edilmesi halinde hemen 5-FU tedavisinin kesilmesi ve gereken kardiyolojik müdahalenin yapılması göz önünde tutulması gereken kritik noktayı oluşturmaktadır (48). 5-FU'ya bağlı kardiyak kötü etkilenmede verapamil tipi kalsiyum kanal blokeri veya nitratlar önerilmektedir (49).

5-FU nedeniyle ortaya çıkabilecek kardiyak kötü etkilenmeleri saptamada EKO veya kardiyak enzim seviyeleri çok anlamlı değilken EKG basit ama etkili bir yöntemdir (51) ve tedavi öncesi rutin EKG çekilmesini öneren yayınlara da rastlamak mümkündür (52). 5-FU'nun neden olabileceği kardiyak etkilenmeleri ortaya koyabilecek bir başka tanı testi ise özellikle ritm ve ileti bozukluklarını saptamada kullanılan holter EKG'dir (53). Göğüs ağrısı, bulantı, terleme ve tipik EKG bulguları ile 5-FU'nun neden olabileceği

kardiyak kötü etkilenmeler kolaylıkla tanınabilir. 5-FU tedavisinin hemen kesilmesiyle de oluşabilecek kardiyak kötü etkilenmeler kolaylıkla önlenabilmektedir (54).

5-FU'nun neden olduğu kardiyak kötü etkilenmeler çok detaylı olarak ele alınıp bununla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen kapesitabin için böyle bir şey daha nadir rastlanan bir durumdur ve üzerinde durulup araştırılması gereken bir konu olarak hala güncelliğini korumaktadır (4). Gerek 5-FU'nun kullanılmadığı durumlarda gerekse de kullanım kolaylığından dolayı kullanımı giderek yaygınlaşan kapesitabinin kardiyak toksisitesinin ortaya konulması bu ilacın kullanımı kadar önem kazanmaktadır (5). 5-FU'nun neden olduğu kardiyak etkilenmelere benzer şekilde koroner vazospazm, direk sitotoksik endotelial hasar ve trombüs formasyonu kapesitabine bağlı oluşabilecek kardiyak kötü etkilenmelerin temel nedenleridir. Bu da klinikte karşımıza göğüs ağrısı, iskemik EKG değişiklikleri, MI, ventriküler aritmi ve ölüm şeklinde çıkmaktadır (6).

Kardiyak toksisite insidansı 5-FU'da hemen hemen ortaya konulmuş iken (%1,2 ila %18,0 arasında) kapesitabin için bu hala araştırma konusudur (6). Daha önce değinildiği gibi kapesitabinin kardiyak yan etkileri 5-FU ile benzer özelliklerdedir. Kapesitabinin daha önceden varolan kardiyak iskemi veya aritmi, mediastinal RT hikayesi ve daha önceden kardiyotoksik ilaçlar kullanma hikayesi olan hastalarda kardiyak kötü etkilerinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (2). Bununla birlikte kardiyotoksik etkileri bilinen ajanlardan antrasiklinlerin ve bir monoklonal antikor olup meme kanserinde kullanımı yaygın olan trastuzumabın kapesitabin tedavisi öncesi kullanılması veya trastuzumabın kapesitabin ile kombine edilmesi meydana gelecek kardiyotoksik etkileri arttırdığı gösterilmiştir (55,56).

Miyokardiyal hasar, trombojenik etkiler, immünoallerjik reaksiyonlar ve en önemlisi koroner arter spazmına sekonder gelişen iskemi 5-FU'ya bağlı gelişen kardiyak etkilenmenin esas nedenlerini oluştururken, kapesitabin için de hemen hemen aynı nedenler sözkonusudur. Hem makro hem de mikrovasküler düzeyde koroner arterlerin kontraksiyonuna bağlı koroner spazm gelişmekte ve miyokardiyal iskemi oluşmaktadır. Bunun sonucunda da sıklıkla hasta karşımıza göğüs ağrısı ve EKG'de ST segment değişiklikleri ile çıkmaktadır (7). Kapesitabin kullanan hastalarda kardiyak etkilenmelerin infüzyonel 5-FU'ya benzer şekilde ve hemen hemen aynı oranlarda olduğu ve yaklaşık bunun %5,5 kadar olduğu belirtilmektedir (8). Kapesitabin ve 5-FU'nun birlikte kullanıldığı bir çalışmada kardiyak etkilenmelerin yaklaşık oranının %4,3 olduğu ve daha önceden KVH'ı olan ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak kötü etkilenmelere daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir (9). Bir diğer önemli nokta ise kapesitabin ile diğer ilaçların kombine edilmesi halinde kombine edilen ilacın da göstereceği kötü etkilenmeye bağlı olarak kardiyak kötü etkilenmelerin oranının ve ciddiyetinin arttığıdır (10).

Kapesitabine bağlı kardiyak kötü etkilenme görölmesi halinde bu kardiyak etkilenmeler %71,7 oranında göğüs ağrısı, %11,3 oranında aritmiler ve %11,3 oranında MI olarak sıralanabilmektedir. Kardiyak kötü etkilenme görölmesi halinde hastaların %11,3'ünde sonuç ölüm olabilmektedir (11).

Bir hastada daha önce varolan KVH kapesitabin kullanmasının önünde bir engel değildir. Fakat bu hastaların, kardiyak kötü etkilenme olasılıklarının yüksek olması nedeniyle daha dikkatle izlenmesi gerekecektir. Kapesitabine bağlı olduğu saptanılan kardiyak kötü etkilenme söz konusu olduğunda mutlaka fluoropirimidin kullanılacaksa kapesitabin kesilip 5-FU veya raltitrexede geçilmelidir (12). Burada kapesitabin kesildikten sonra raltitrexed dünyada yaygın olarak bulunan bir ilaç olmadığından eğer raltitrexed verilemeyecekse genelde seçilen yöntem bolus 5-FU'nun nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri ile kombine edilerek verilmesidir (13).

Biz çalışmamızda tedaviler öncesi yapılan EKO tetkikinde anormallik saptanan hastalarda, daha önceden göğüs bölgesine radyoterapi alan hastalarda, meme kanseri olan hastalarda ve meme kanseri olup tedavi amaçlı daha önce trastuzumab tedavisi alan hastalarda kapesitabine bağlı kardiyak kötü etkilenmelerin daha fazla görüldüğünü tespit ettik. Kapesitabine bağlı ciddi kardiyak etkilenme oranı tarafımızdan %5,8 olarak saptanılırken ciddi kardiyak etkilenme olarak anjina pektoris (göğüs ağrısı), myokardial iskemi (T dalga negatifliği, ST segment depresyonu) ve kardiyak ritm bozukluğu (sinüs taşikardisi) saptandı. Kapesitabine bağlı miyokardial infarktüs ve ölüm gibi diğer ciddi kardiyak kötü etkilenmeler hiçbir hastada saptanılmadı.

## 9. SONUÇ

Bu çalışmada elde etmiş olduğumuz sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Kapesitabin tedavisi öncesi hastada kardiyak sisteme ait herhangi bir hastalığın olması kapesitabin kullanılması açısından engel değildir.
- Kapesitabin tedavisi öncesi yapılan ekokardiyografi tetkikinde anormallik saptanan hastalarda kapesitabin tedavisi sırasında kardiyak sisteme ait bulguların oluşma olasılığı yüksektir.
- Kapesitabin tedavisi öncesi göğüs bölgesine radyoterapi alan hastalarda kapesitabin tedavisi süresince kapesitabine bağlı kardiyak kötü etkilenmelerin görülme olasılığı yüksektir.
- Kapesitabinin meme kanseri olan hastalarda uygulanması durumunda kardiyak kötü etkilenme oluşturma riski daha yüksektir.
- Kapesitabin meme kanseri tedavisi amacıyla daha önce bir monoklonal antikor olan trastuzumab alan hastalarda daha fazla kardiyak kötü etkilenmelere neden olmaktadır.
- Kapesitabine bağlı ciddi kardiyak kötü etkilenme oranı %5,8 olarak saptanılmıştır.
- Kapesitabine bağlı ciddi kardiyak kötü etkilenme olarak anjina pektoris, miyokardial iskemi ve kardiyak ritm bozukluğu saptanılmıştır.
- Kapesitabine bağlı kardiyak kötü etkilenmeler sıklıkla tedavinin dördüncü gününde saptanılmıştır.
- Kapesitabine bağlı miyokardial infarktüs ve ölüm gibi diğer ciddi kardiyak etkilenmeler hiçbir hastada saptanılmamıştır.
- Kapesitabinin kardiyak kötü etkilenmelerini saptamada elektrokardiyografi güvenilir bir tetkiktir.
- Kapesitabin kardiyak açıdan güvenilir kemoterapötik ajanlardan birisidir.

## 10. KAYNAKLAR

1. Saif MW, Chu E: Antimetabolites. DeVita, Hellman, And Rosenberg's: Cancer; Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Vol: One, Philadelphia; 2008; pp: 427-437.
2. Yahalom J, Portlock CS: Cardiac Toxicity. DeVita, Hellman, And Rosenberg's: Cancer; Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Vol: One, Philadelphia; 2008; pp: 2678-2688.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği, 31 Aralık 2008.
4. Scott PA, Ferchow L, Hobson A et al: Coronary Spasm Induced By Capecitabine Mimicks ST Elevation Myocardial Infarction. *Emerg Med J*, 2008 Oct;25(10):699-700.
5. Coughlin S, Das S, Lee J, Cooper J: Capecitabine Induced Vasospastic Angina. *International Journal of Cardiology*. Volume 130, Issue 1, 30 October 2008, p: e34-e36.
6. Goldsmith YB, Roistacher N, Baum MS: Capesitabine-Induced Coronary Vasospasm. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 22 (August 1), 2008: pp. 3802-3804.
7. Arbea L, Coma-Canella I, Martinez-Monge R, García-Foncillas J.: A Case Of Capecitabine-Induced Coronary Microspasm In A Patient With Rectal Cancer. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 14;13(14):2135-7.
8. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al: Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines In Different Schedules of Administration: A Prospective Study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Jan;134(1):75-82.
9. Jensen SA, Sørensen JB.: Risk Factors And Prevention Of Cardiotoxicity Induced By 5-Fluorouracil Or Capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Oct;58(4):487-93.
10. Ng M, Cunningham D, Norman AR.: The Frequency And Pattern Of Cardiotoxicity Observed With Capecitabine Used In Conjunction With Oxaliplatin In Patients Treated For Advanced Colorectal Cancer (CRC). *Eur J Cancer*. 2005 Jul;41(11):1542-6.
11. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, Filipovic I, Radoje D.: Capecitabine Cardiotoxicity, Case Reports And Literature Review. *Hepatogastroenterology*. 2008 Jul-Aug;55(85):1249-56.

12. van Halteren HK, Liem AH, Planting AS.: Myocardial Ischaemia As A Result Of Treatment With Capecitabine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Jun 30;151(26):1469-73.
13. Wijesinghe N, Thompson PI, McAlister H.: Acute Coronary Syndrome Induced By Capecitabine Therapy. *Heart Lung Circ.* 2006 Oct;15(5):337-9.
14. Gaziano J. M. : Global Burden Of Cardiovascular Disease. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 1-17.
15. Turhan S, Erol Ç : Kardiyovasküler Hastalıklarda Epidemiyoloji. İliçin G, Biberöđlu K, Süleymanlar G, Ünal S : İç Hastalıkları. 2. Baskı, Cilt:1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003; Sayfa: 241-243.
16. Thom T J, Kannel W B, Silbershatz H, D'Agostino RB: Birleşik Devletlerde Kardiyovasküler Hastalıklar ve Önleyici Yaklaşımlar. Çeviri: Güneş Y. Fuster V, Alexander R W, O'Rourke R : *Hurst's : The Heart*, Türkçe, 10. Baskı, Türkçe 1. Baskı, Cilt:1. 2002; pp: 3-15.
17. Weissberg PL, Rudd JHF: Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease. Topol EJ, eds. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Second Ed. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia; 2002; pp: 3-11.
18. Libby P: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. Vol:1, New York; 2001; pp: 1377-1382.
19. Oral D, Berkalp B: Ateroskleroz. İliçin G, Biberöđlu K, Süleymanlar G, Ünal S : İç Hastalıkları. 2. Baskı, Cilt:1. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003; Sayfa: 449-460.
20. Ridker PM, Genest J, Libby P: Risk Factors for Atherosclerotic Disease. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 1010-1031.
21. Antman EM, Braunwald E: Acute Myocardial Infarction. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 1114-1207.
22. Selwyn AP, Braunwald E: Ischemic Heart Disease. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. Vol:1, New York; 2001; pp: 1399-1410.
23. Kaplan NM: Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 941-968.

24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003; 42(6):1206-52. Epub 2003; 01.
25. Gök H: Klinik Kardiyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002; Sayfa: 399-426.
26. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E: Clinical Aspects of Heart Failure: High-Output Failure; Pulmoner Edema. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 534-591.
27. Braunwald E: Valvular Heart Disease. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. Vol:1, New York; 2001; pp: 1343-1355.
28. Wynne J, Braunwald E: The Cardiomyopathies and Myocarditides. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 1751-1797.
29. Karchmer AW: Infective Endocarditis. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. Vol:1, New York; 2001; pp: 809-817.
30. Braunwald E: Pericardial Disease. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. Vol:1, New York; 2001; pp: 1365-1372.
31. Kasapçopur Ö: Akut Romatizmal Ateş. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S : İç Hastalıkları. 2. Baskı, Cilt:2. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003; Sayfa: 2797-2800.
32. Keser G: Akut Romatizmal Ateş. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G: Klinik Romatoloji El Kitabı. 1. Baskı. İzmir: Güven Tıp Kitabevi; 2003; Sayfa:345-361.
33. Webb GD, Therrien J: Congenital Heart Disease in Adults. Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co.; 2001; pp: 1592-1618.
34. Creager MA, Dzau VJ: Vascular Diseases of The Extremities. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL : *Harrison's: Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. Vol:1, New York; 2001; pp: 1434-1442.
35. Uçak D: Elektrokardiyografi. Yenilenmiş Altıncı Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001; Sayfa: 28-30, 119-137.
36. Noordhuis P, Holwerda U, Wilt CLV et al: 5-Fluorouracil Incorporation Into RNA And DNA In Relation To Thymidylate Synthase Inhibition Of Human Colorectal Cancers. *Annals of Oncology*, 2004, 15:1025-1032.

37. Saif MW, Chu E: Antimetabolites. DeVita, Hellman, And Rosenberg's: Cancer; Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Vol: One, Philadelphia; 2008; pp: 427-437.
38. Matou R, Sousa FG, Escarqueil AE et al: 5-Fluorouracil And Its Active Metabolite Fdump Cause DNA Damage In Human SW620 Colon Adenocarcinoma Cell Line. J Appl Toxicol, Dec 29, 2008.
39. Michael P, Nancy FM: Chemotherapeutic Agents. CP Michael: The Chemotherapy Source Book. Fourth Edition. Philadelphia, 2008, pp: 575-633.
40. Bakouboula B, Morel O, Douchet MP et al: Reversible Cardiogenic Shock Under 5-Fluorouracil Treatment. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2005 Aug;54(4):216-9.
41. Timour Q, Lombard-Bohas C, Slim R et al: Cardiotoxicity Of 5-Fluorouracil: Report Of 6 Cases. Therapie, 2002 May-Jun;57(3):302-6.
42. Kuropkat C, Griem K, Clark J et al: Severe Cardiotoxicity During 5-Fluorouracil Chemotherapy: A Case And Literatür Report. Am J Clin Oncol, 1999 Oct;22(5):466-70.
43. Alter P, Herzum M, Soufi M et al: Cardiotoxicity Of 5-Fluorouracil. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2006 Jan;4(1):1-5.
44. Tsibiribi P, J Descotes, BC Lombard et al: Cardiotoxicity Of 5-Fluorouracil In 1350 Patients With No Prior History Of Heart Disease. Bull Cancer. 2006 Mar 1;93(3):E27-30.
45. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B et al: Cardiac Lesions Induced By 5-Fluorouracil In The Rabbit. Hum Exp Toxicol, 2006, Jun;25(6):305-9.
46. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P et al: Cardiotoxicity Of Fluoropyrimidines In Different Schedules Of Administration: A Prospective Study. J Cancer Res Clin Oncol. 2008 Jan;134(1):75-82.
47. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen I et al: Cardiotoxicity Of De Gramont's Regimen: Incidence, Clinical Characteristics And Long-Term Follow-Up. Jpn J Clin Oncol. 2005 May;35(5):265-70.
48. Teixeira L, Barry S, Debourdeau P et al: Cardiotoxicity Of 5-Fluorouracil. Bull Cancer. 2004 Nov 1;91 Suppl 3:154-8.
49. Alter P, Herzum M, Schaefer JR et al: Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. Z Kardiol. 2005 Jan;94(1):33-7.
50. Meyer CC, Calis KA, Burke LB et al: Symptomatic Cardiotoxicity Associated With 5-Fluorouracil. Pharmacotherapy, 1997 Jul-Aug;17(4):729-36.
51. Oztop I, Gencer M, Okan T et al: Evaluation Of Cardiotoxicity Of A Combined Bolus Plus Infusional 5-Fluorouracil/Folinic Acid Treatment By Echocardiography,



- Plasma Troponin I Level, QT Interval And Dispersion In Patients With Gastrointestinal System Cancers. *Jpn J Clin Oncol*, 2004 May;34(5):262-8.
- 52.** Lujan J, De Burgos FG, Jordan A et al: Angina Related To 5-Fluorouracil. *Rev Esp Cardiol*, 2002 Jul;55(7):764-7.
- 53.** Yilmaz U, Oztop I, Ciloglu A et al: 5-Fluorouracil Increases The Number And Complexity Of Premature Complexes In The Heart: A Prospective Study Using Ambulatory ECG Monitoring. *Int J Clin Pract*, 2007 May;61(5):795-801.
- 54.** Anand AJ: Fluorouracil Cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*, 1994 Mar;28(3):374-8.
- 55.** Luca Gianni, Eugene H. Herman, Steven E. Lipshultz et al: Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 22 (August 1), 2008: pp. 3777-3784.
- 56.** Melinda L. Telli, Sharon A. Hunt, Robert W. Carlson et al: Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: Calling Into Question the Concept of Reversibility. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 23 (August 10), 2007: pp. 3525-3533.

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılının Ocak ayında Konya'nın Cihanbeyli İlçesi'nin Yeniceoba Kasabası'nda doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Konya'da bitirdikten sonra 1994 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2000 yılında Van İli 5 No'lu Sağlık Ocağı'nda bir ay çalıştıktan sonra Van 112 Acil Servis'de görev yapmaya başladım. 2001 yılında uzmanlık sınavını kazanarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Buradan 2006 yılında mezun olarak Van İpekyolu Devlet Hastanesinde İç Hastalıkları uzmanı olarak Devlet Hizmeti Yükümlülüğü görevime başladım. 2007 yılında bu hizmetimi bitirdim. Yine 2007 yılında Tıpta Yan Dal Uzmanlık Sınavı'na girdim ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nı kazandım. Evli ve iki çocuk babası olup İngilizce bilmekteyim.