



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



DOKSORUBİSİN YÜKLÜ NANOPARTİKÜLLERİN BİYODAĞILIM VE FARMAKOKİNETİK ÇALIŞMALARI

Yüksek Lisans Tezi

Bilge ERYAKICI

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

İzmir
2022

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

**DOKSORUBİSİN YÜKLÜ NANOPARTİKÜLLERİN
BİYODAĞILIM VE
FARMAKOKİNETİK ÇALIŞMALARI**

Bilge ERYAKICI

Danışman : Prof. Dr. Şenay ŞANLIER

Biyoteknoloji Anabilim Dalı,
Biyoteknoloji Yüksek Lisans Programı

İzmir
2022

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Doksorubisin Yüklü Nanopartiküllerin Biyodağılım Ve Farmakokinetik Çalışmaları” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

26/10/2022

Bilge ERYAKICI

ÖZET**DOKSORUBİSİN YÜKLÜ NANOPARTİKÜLLERİN BİYODAĞILIM VE
FARMAKOKİNETİK ÇALIŞMALARI**

ERYAKICI, Bilge

Yüksek Lisans Tezi, Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şenay ŞANLIER

Ekim 2022, 69 sayfa

Kanser, günümüzde çok sık görülen ve tedavi süreci zor olan bir rahatsızlık olduğu için; ölüm oranı çok yüksek olan önemli sağlık sorunlarından birisidir. Karaciğer kanseri ise dünya istatistiklerine göre kadınlarda en sık görülen dokuzuncu kanser iken erkeklerde ise en sık görülen beşinci kanserdir ve sağ kalım oranı %9 'un altında olan bir kanser türüdür. Karaciğer kanseri tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, trasnkatater terapi ve organ nakli uygulanabilmektedir. Doksorubisin (Dox), Antrasiklin türevi olan antibiyotik türüdür. Genellikle Doksorubisin, yüksek dozlarda kullanımında sağlıklı hücreler ile kemoterapötik ajan hücrelerini ayıramadığından dolayı yan etkilere neden olmaktadır. Bunun önlenmesi adına nanopartiküler ilaç taşıma sistemleri düşük miktarda ilaç kullanımına olanak sağlayarak, yan etkilerinin azalmasını sağlamaktadır. Manyetik hedefleme için, önce vücuda ve daha sonra harici mıknatısların etkisi altında eklenen manyetik nanopartiküllerin, hedeflenen bölgeye yönlendirilmesi mümkündür. Karaciğer kanseri hücrelerinde bulunan asialoglikoprotein reseptörü (ASGPR) en çok kullanılan hedeflerdendir.

Bu tez kapsamında, manyetik alan ve asialoglikoprotein reseptörü hedefli olarak karaciğer kanserinde etkili tedavi sağlamak amacıyla nanopartiküllere yüklenen doksorubisin ilacının biyodağılım ve farmakokinetik çalışmalarının gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda CD1 fareler kullanılmıştır. Doksorubisin yüklü manyetik nanopartikül formülasyonunun biyodağılımının belirlenebilmesi için doksorubisinin uygulama dozları dikkate alınarak nanopartiküller farelere intravenöz (i. v) yoldan verilmiştir. Farmakokinetik analizler için ise yine farelere i. v yoldan nanopartiküller verilmiştir. Nanopartikül uygulamasını takiben karaciğer bölgesine mıknatıs tutulmuştur. Farelerden belirli sürelerde kan, idrar ve feçes örnekleri alınmış ve HPLC analizleri gerçekleştirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Karaciğer kanseri, Manyetik nanopartikül, doksorubisin, tümör hedefleme, ilaç taşıyıcı sistem



ABSTRACT**BIODISTRIBUTION AND PHARMACOKINETIC STUDIES OF
DOXORUBICIN LOADED NANOPARTICLES**

ERYAKICI, Bilge

MSc in Department of Biotechnology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Şenay ŞANLIER

October 2022, 69 pages

Since cancer is a disease that is very common today and the treatment process is difficult; It is one of the important health problems with a very high mortality rate. Liver cancer is the ninth most common cancer in women according to world statistics, while it is the fifth most common cancer in men, with a survival rate of less than 9%. Chemotherapy, radiotherapy, transcatheter therapy and organ transplantation can be applied in the treatment of liver cancer. Doxorubicin (Dox) is a type of antibiotic that is an anthracycline derivative. Generally, Doxorubicin causes side effects when used in high doses because it cannot separate healthy cells from chemotherapeutic agent cells. In order to prevent this, nanoparticulate drug delivery systems allow the use of low amounts of drugs and reduce their side effects. For magnetic targeting, it is possible to direct magnetic nanoparticles to the targeted area, first added to the body and then under the influence of external magnets. Acyaloglycoprotein receptor (ASGPR) found in liver cancer cells is one of the most used targets.

In this thesis, it is aimed to perform the biodistribution and pharmacokinetic studies of doxorubicin loaded into nanoparticles in order to provide effective treatment in liver cancer by targeting magnetic field and acyaglycoprotein receptor. In this context, CD1 mice were used. In order to determine the biodistribution of the doxorubicin-loaded magnetic nanoparticle formulation, the nanoparticles were administered to the mice intravenously (i. v) considering the application doses of doxorubicin. For pharmacokinetic analysis, mice were given i. Nanoparticles were given via the v route. Following the nanoparticle application, a magnet was attached to the liver region. Blood, urine and faeces samples were taken from mice at certain times and HPLC analyzes were performed.

Keywords: Liver cancer, magnetic nanoparticle, doxorubicin, tumor targeting, drug delivery system



ÖNSÖZ

Karaciğer kanseri günümüz koşullarında ölüm oranının yüksek olması nedeniyle önemini koruyan bir hastalıktır. Yapılan bu tez çalışmasının biyodağılım ve farmakokinetik analiz sonuçlarına göre karaciger kanseri hastalığına tedavi potansiyeli olabileceğı düşünölmektedir. Dolayısıyla bu tez çalışmasının bilim dünyasına katkı sağlayacağını düşünmekteyim.

İZMİR

26/10/2022

Adı-Soyadı

Bilge ERYAKICI

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ÖNSÖZ.....	xi
İÇİNDEKİLER.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1 GİRİŞ.....	1
1.1 Kanser.....	2
1.2 Karaciğer Kanseri	6
1.2.1 Hepatosellüler hücresel karsinoma.....	7
1.2.2 Hepatosellüler hücresel karsinoma nedenleri	9
1.2.3 Hepatosellüler hücresel karsinoma belirtileri	12
1.2.4 Hepatosellüler hücresel karsinoma tedavi yöntemleri.....	13
1.3 Doksorubisin.....	14
1.4 İlaç Taşıyıcı Sistemler	16
1.4.1 Nanopartiküller.....	17
1.4.2 Polimerik Nanopartiküller	18
1.5 İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hedeflendirilmeleri	18
1.5.1 Pasif Hedeflendirme	19
1.5.2 Aktif Hedeflendirme.....	20

1.5.3	Manyetik Hedeflendirme	20
2	MATERYAL VE METOD	21
2.1	Materyal	21
2.2	Metod	21
2.3	Doksorubisinin HPLC Analizi ile Validasyonu.....	21
2.3.1	Doku Homojenizasyonu.....	21
2.3.2	Doksorubisin HPLC Çalışmaları	22
2.3.3	Biyodağılım Çalışmaları	22
2.3.4	Farmakokinetik Çalışmaları.....	22
3	SONUÇLAR VE YORUM.....	24
3.1	HPLC Validasyon Çalışmaları.....	24
3.2	Biyodağılım Çalışmaları	31
3.3	Farmakokinetik Çalışmaları.....	34
4	GENEL DEĞERLENDİRME.....	37
	KAYNAKLAR DİZİNİ	38
	TEŞEKKÜR.....	50
	ÖZGEÇMİŞ	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Hepatosellüler karsinom patogenezi.	9
Şekil 1.2 Doksorubisin'in kimyasal yapısı.	15
Şekil 1.3 Doksorubisin-DNA kompleksi (a). DNA'ya Doksorubisin'in interkalasyon yapısı (b).....	16
Şekil 3.1 Doksorubisinin doku validasyonuna ait standart grafiği.....	28
Şekil 3.2 Kör numuneye ait kromatogram.	29
Şekil 3.3 Doksorubisin standardına ait kromatogram.	29
Şekil 3.4 Kör numune ile doksorubisin standartının kromatogramların karşılaştırılması.....	30
Şekil 3.5 DANP formülasyonun i. v. yolla uygulama yapılan CD1 farelerin 1 saat sonunda sakrifikasyonunu takiben çıkarılan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularının IVIS görüntüleri..	31
Şekil 3.6 DANP formülasyonun i. v. yolla uygulama yapılan CD1 farelerin 3 saat sonunda sakrifikasyonunu takiben çıkarılan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularının IVIS görüntüleri..	32
Şekil 3.7 Doksorubisinin intravenöz uygulaması sonrasında zamana bağlı plazma konsantrasyonu...	34

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1 Kökenlerine göre malign lezyonların dağılımı.	7
Tablo 1.2 Cerrahi Tedavi Sürecinde Dikkate Alınan Milan Kriterleri.	13
Tablo 3.1 Doksorubisine ait günüçi tekrarlanabilirlik parametreleri.	25
Tablo 3.2 Doksorubisine ait 1. gün tekrarlanabilirlik parametreleri.	26
Tablo 3.3 Doksorubisine ait 2. gün tekrarlanabilirlik parametreleri.	26
Tablo 3.4 Doksorubisine ait 3. gün tekrarlanabilirlik parametreleri.	27
Tablo 3.5 Günlerarası tekrarlanabilirlik parametrelerinin karşılaştırılması.	27
Tablo 3.6 İntravenöz uygulama sonrasında doksorubisinin 1 ve 3 saat sonunda organlarda biyodağılımı (%dağılım/mg organ).	33
Tablo 3.7 Doksorubisinin intravenöz uygulamasına ait farmakokinetik parametreleri.	35
Tablo 3.8 Doksorubisinin intravenöz uygulamasına ait farmakokinetik parametrelerin devamı.	35
Tablo 3.9 İntravenöz uygulama sonrasında doksorubisinin zamana bağlı idrar ve feçesteki miktarları (dox µg/ örnek mg).	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklamalar</u>
cm	Santimetre
ng/ml	Nanogram/Mililitre
%	Yüzde
mg/m ²	Miligram/Metrekare
nm	Nanometre
pH	Bir çözeltinin asitlik veya bazlık derecesini tarif eden ölçü birimi
rpm	Dakikadaki tur sayısı
µm	Mikrometre
dk	Dakika
sa	Saat
Ppb	Milyonda bir madde miktarı
Vz_f_obs	Dağılım hacmi
Cl_F_obs	Klirens
t _{1/2}	Yarılanma ömrü
Tmax	Maksimum doza ulaşma zamanı

Kısaltmalar(devam)**Açıklamalar(devam)**

Dox	Doksorubisin
M. Ö.	Milattan Önce
HCC	Hepatosellüler Hücresel Karsinoma
ASGPR	Asiyaloglikoprotein Reseptörü
BRCA1	Meme kanseri Tip 1 Duyarlılık Proteini 1
BRCA1	Meme kanseri Tip 1 Duyarlılık Proteini 2
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EBV	Epstein-Barr Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HBV	Hepatit B Virüsü
AFD	Alfa Feto Proteini
USG	Ultrasonografi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BNP	B Tipi Natriüretik Peptid
AIDS	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
İv	İntravenöz
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

Kısaltmalar (devam)

Açıklamalar (devam)

DANP

Doksorubusin yüklü manyetik nanopartikül

PBS

Tuzlu fosfat tamponu



1 GİRİŞ

Kanser hastalığı geçmiş yıllarda olduğu gibi günümüzde de varlığını sürdürmekte ve modern toplum yaşamında da insan sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Bu nedenle tarihin her döneminde tıp alanında yapılan çalışmalarda kanser hastalığına odaklanıldığı, diğer bir ifadeyle kanser hastalığının bilim dünyasının her zaman dikkatini çektiği görülmektedir (Atici, 2007). Dünyanın birçok ülkesinde en fazla görülen kanser türlerinin başında karaciğer kanseri gelmektedir. Karaciğer kanserinin en fazla görüldüğü bölgelerin başında Asya ve Afrika ülkelerinin gelmektedir. Bu bölgelerde karaciğer kanserinin yüksek görülmesinin temel nedenlerinin başında aflatoksine maruz kalma ve hepatit enfeksiyonunun yaygın olması düşünülmektedir (Jee, Ohrr, Woong Sull, & Samet, 2004). Karaciğer kanseri türlerinin başında Hepatosellüler Hücreli Karsinoma (HCC) 'nın geldiği bilinmektedir. HCC dünya genelinde yaygın görülmekte ve ölüme neden olan kanser türleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Kanser sıklığı itibarıyla beşinci sırada, kanserden ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada gelmektedir. Çok erken teşhis ve tedavi edilemediği takdirde prognozu son derecede kötüdür. HCC prognozu ile ilişkili parametreleri araştıran çok sayıda çalışmalar vardır. Tümör sayısı, çapı, alfa fetoprotein düzeyi, karaciğer rezervi gibi parametreler HCC prognozu ile yakın ilişki göstermektedir. Bu ve benzeri parametrelere bakarak hastalığın tedavi planına da karar verilmektedir. Dünyanın farklı ülkelerinde ve bölgelerinde HCC etyolojisi ve zeminde yatan hastalık bakımından büyük farklılıklar vardır. Örneğin Uzak Doğuda en sık sebep hepatit B iken, Batı ülkelerinde alkol ön planda yer almaktadır. Bütün dünyada yağlı karaciğer hastalığının rolü de giderek artmakta, hatta buna bağlı olarak HCC insidansı da giderek yükselmektedir. Batı ülkelerinde HCC 'nin %90'dan fazlası siroz zemininde gelişirken, Doğu'da siroz dışı hasta oranı daha yüksek görünmektedir (Aslanov, 2017). Vakaların büyük bir bölümü geç dönemde teşhis edilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi sürecinin sonunda hayatta kalma şansları düşük düzeydedir. Ortalama sağkalım 6 ay ile 20 ay arasında değiştiği görülmektedir (Ulusoylar, 2015).

Karaciğer kanseri tedavi sürecinde Doksorubisin ilacı sıklıkla kullanılmaktadır. Doksorubisin, Antrasiklin türevi olan antibiyotik türüdür (Wu et al., 2018). Genellikle Doksorubisin, yüksek dozlarda kullanımında sağlıklı hücreler ile kemoterapötik ajan hücrelerini ayıramadığından dolayı yan etkilere neden olmaktadır. Myelosupresyon (Kemik iliği supresyonu), nöropati, el-ayak sendromu, bulantı, kusma, saç dökülmesi gibi birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bunun önlenmesi adına nanopartiküler ilaç taşıma sistemleri

düşük miktarda ilaç kullanımına olanak sağlayarak, yan etkilerinin azalmasını sağlamaktadır (Yousef, Alsaab, Sau, & Iyer, 2018). Ayrıca immün sistem tarafından tanınması, hedefe daha etkin ulaşabilmek adına yüzey modifikasyonları yapabilmesi ve yükleme kapasitesinin çok olması gibi fizyolojik bariyerlerden geçebilecek şekilde tasarlanabilmesinden dolayı çok avantajlı olduğu gözlemlenmiştir (Ansari, Ahmad, Shadab, & Siddique, 2018; Banerjee, Aher, Patil, & Khandare, 2012). Nanopartiküllerin spesifik tümör hedeflemesi, daha iyi farmakokinetik ve farmakodinamik profiller, kontrollü ve sürekli ilaç salımı, gelişmiş bir özgüllük, artan bir içselleştirme ve hücre içi dağıtım ve daha da önemlisi daha düşük bir sistemik toksisite sağlar. Tümör hedefleme, pasif ve aktif hedeflemeden oluşmaktadır (Danhier, Feron, & Pr  at, 2010). Manyetik hedefleme için, önce vücuda ve daha sonra harici mıknatısların etkisi altında eklenen manyetik nanopartiküllerin, hedeflenen bölgeye yönlendirilmesi mümkündür (Ak, Yılmaz, & Sanlier, 2014). Aktif hedefleme ise hedefe yönelecek molekülün, ilaç taşıyıcı sisteme konjugasyonu yolu ile gerçekleşmektedir. Aktif hedeflemenin avantajı ilaçların yaratmış olduğu toksiteyi azaltmak, bitirmek ve hedeflenen bölgeye direk taşınımını sağlamaktır (Muthana et al. , 2015). Karaciğer kanseri hücrelerinde bulunan asialoglikoprotein reseptörü (ASGPR) en çok kullanılan hedeflerdendir (D’Souza & Devarajan, 2015).

Çalışma kapsamında, karaciğer kanserine yönelik asialoglikoprotein reseptörü hedefli ve doksorubisin yüklü manyetik nanopartiküller proje kapsamında hazırlanarak biyodağılım ve farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

1.1 Kanser

Kanser sözcüğünün kökeni İngilizce’de “Yengeç” anlamına gelmektedir. Bunun temel nedenlerinin başında yengeçlerin düşmanlarını yakaladıktan sonra uzun ve dişli kolları ile sıkıca kavramaları, kemirerek yavaş yavaş yemeleri yatmaktadır. Bu nedenle erken teşhis edildikten sonra etkili bir şekilde tedavi edilmeyen kanser insanları   l  me götüren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (şenel &   ırako  lu, 2003). Kanser hastalığının son yıllarda birçok toplumda yaygın olduğu görülmekle beraber, hastalığın oldukça eski bir tarihe sahip olduğu bilinmektedir. Yüzyıllar öncesinde antik Yunan, Roma ve Dran’daki yazarlar tarafından tanımlanmıştır. Kanser sözcüğü ilk defa M.   . 460’lı yıllarda Hipokrat tarafından kullanmıştır. Dokularda büyüyen, sıcak, kırmızı ve ağrılı şişliklere Hipokrat tarafından “karkinoma” adı verilmiştir. Günümüzde de kanserin hem gelişmiş ülkeleri hem de

gelişmemiş ülkeleri tehdit etmesiyle önemli bir sağlık sorunu olduğu belirtilmektedir (Güneş, 2016).

Kanser hastalığının temelinde tek bir hücrenin organizma içerisinde kontrolsüz bir şekilde büyümesi yatmaktadır. Söz konusu hücreler mevcut kontrol mekanizmalarından uzaklaşmakta ve sürekli çoğalma eğiliminde olmaktadır. Kontrolsüz olarak büyüyen hücreler faaliyet gösterdikleri dokularda yararlı işlevlerinden uzaklaşmakta ve doku için zararlı hareketler sergilemeye başlamaktadır. Bu kapsamda kansere neden olan hücrelerin dokular için herhangi bir faydalı eylem yapmadıkları görülmektedir. Zaman içerisinde hiçbir olumlu fonksiyonu bulunmayan kitleler haline gelen bu hücreler büyüdükçe “Tümör” olarak adlandırılmaktadır. Ancak dokularda meydana gelen her tümör bir kanser hücresi olarak değerlendirilmemektedir. Örneğin; insan vücudunda sıklıkla görülen benler, yağ kitleleri/bezeleri, bağırsaklarda görülen polipler ve kadınlarda rahim içinde görülen (miyom kitleleri) kitleler kanser hücresi değildir (Şenel & Çırakoğlu, 2003).

Tıp alanında meydana gelen gelişmeler ve tanı koyma imkanlarının artmasına paralel olarak geçmiş yıllarla ile kıyaslandığı zaman günümüzde çok daha fazla sayıda hastaya kanser tanısı konulabilmektedir (Çevik & Pirinççi, 2017). Bu noktada kanser gerek Türkiye’de gerekse de dünya genelinde ölüme neden olan hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır (Gültekin, Özgül, Olcayto, & Tuncer, 2011). Literatürde yer alan araştırmalarda da kanser yaygınlığının yüksek olduğu görülmektedir (Orazova et al. , 2015). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 2020 yılında hazırlanan rapora göre, 19,3 milyon kişiye kanser teşhisi konulduğu görülmektedir. Erkeklerde en sık karşılaşılan kanser türlerinin %5,6 ile mide kanseri, %7,3 ile prostat kanseri, %10 ile kolorektal kanser ve %11,4 ile akciğer kanseri tespit edilmiştir. Erkeklerde kansere bağlı ölüm oranları incelendiği zaman akciğer kanserinin ölüme neden olan kanser türlerinin başında geldiği (%18) rapor edilmiştir. Kadınlarda da en sık görülen kanser türlerinin başında meme kanseri ve akciğer kanserinin geldiği belirtilmiştir (Sung et al. , 2021). Amerikan Kanser Topluluğu tarafından yayınlanan rapora göre, kadınlara meme kanseri yaygınlığının 2012-2016 yılları arasında her yıl % 0,3 oranında arttığı rapor edilmiştir. 1989-2017 yılları arasında 375.000 meme kanseri hastasının hayatını kaybettiği belirtilmiştir (DeSantis et al. , 2019).

Kansere neden olan birçok unsur bulunmakla beraber, kanserin kesin nedenleri bilinmemektedir. İnsanların bazı kanser türlerine yakalanmalarına neden olan genetik unsurlar

ile virüslerin, radyasyona maruz kalmanın ve çeşitli kimyasallara temas etmenin kansere neden olan unsurlar arasında ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir. Bunun yanında insanların yaşam alışkanlıklarının değişmesine paralel olarak bağışıklık sistemlerinin zayıf hale gelmesi, beslenme tarzında görülen bozulmalar ve çeşitli çevresel faktörler de bazı kanser türlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ayrıca yapılan araştırma bulguları genlerde meydana gelen değişiklik ve bozulmaların da kansere neden olduğunu ortaya koymaktadır (Şenel & Çırakoğlu, 2003). Kanserden korunmak için ise öncelikli olarak kansere neden olan faktörlerden uzak bir yaşam tarzına sahip olunması gerekmektedir (Güran, 2005). Yapılan araştırma bulgularına göre kansere neden olan temel unsurlar aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Kalıtımsal faktörler: Kansere neden olan unsurlar arasında kalıtımsal unsurlar ilk sırada yer almakta olup, yapılan araştırmalar kanser hastalarının %20'sinde kalıtımsal faktörlere bağlı olarak hastalık görüldüğü belirtilmektedir. Meme kanserinde de hastaların %5-10'unun ailesinde meme kanseri öyküsü olduğu görülmektedir. Kansere neden olan genetik unsurların başında BRCA1 ve BRCA2 genlerinde görülen bozukluk gelmekte olup, kanser hastalarının aile öykülerinde de söz konusu genlerde bozukluk görüldüğü belirtilmektedir (Birkbak et al. , 2013; Scully & Puget, 2002; Şenel & Çırakoğlu, 2003; Venkitaraman, 2019). Literatürde yer alan araştırma bulguları da bu görüşü desteklemektedir. (Hilton et al, 2002) tarafından yapılan çalışmada kalıtımsal yumurtalık kanserine neden olan unsurların başında BRCA1 ve BRCA2 genlerinde ortaya çıkan bozuklukların yattığı rapor edilmiştir. (Castro & Eeles, 2012) tarafından yapılan araştırmada prostat kanserinde aile öyküsünün yanında BRCA2 geninin en önemli risk faktörünü oluşturduğu, gen yapısında meydana gelen bozukluk nedeniyle özellikle 65 yaş üstü erkeklerin prostat kanser riski ile karşı karşıya oldukları belirtilmiştir. (Venkitaraman, 2002) tarafından yapılan çalışmada da başta göğüs ve yumurtalık kanserleri olmak üzere birçok kanser türünde BRCA1 ve BRCA2 genlerinde meydana gelen bozuklukların yattığı vurgulanmıştır.

Radyasyon: İnsanların içinde bulundukları çevrede karşılaştıkları radyasyon iki şekilde kendisini göstermektedir. Bunlar; doğal ve yapay radyasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Doğal radyasyon dünyanın hem atmosfer içinde hem de güneş sisteminde yer almasından kaynaklanan radyasyon türü olarak değerlendirilmektedir. İnsan yapımı özellikle teknolojik araç, gereç ve materyaller tarafından yayılan radyasyon ise yapay radyasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (Daşdağ, 2010). Radyasyona maruz kalmanın kansere neden olan önemli

faktörler arasında yer aldığı bilinmektedir (Sadickson et al. ,2009). Ultraviole radyasyona maruz kalmanın özellikle cilt kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (Diepgen, Fartasch, Drexler, & Schmitt, 2012; Narayanan, Saladi, & Fox, 2010; Savoye et al. , 2018; Watson, Holman, & Maguire-Eisen, 2016).

Radyasyon, DNA zincirinde kırılmalara neden olmakta, bu durum kromozom yapılarının da bozulmasına zemin hazırlamaktadır. Uzun süre radyasyona kalan hücrelerin kromozom yapılarında anormallikler görülmesi muhtemel bir durumdur. Bazı olgularda kromozom parçalarının yer değiştirdiği ve birbirinin üzerine bindiği gözlenmektedir. Bunun bir sonucu olarak hücreler anormal proteinler oluşturmaya başlamakta, hücrelerin normal kontrol mekanizmaları bozulmaktadır. Radyasyonun hücre yapıları üzerindeki etkileri uzun yıllar radyasyona maruz kalma ile gerçekleşmektedir. Diğer bir ifadeyle radyasyona maruz kalan hücreler belirli bir zaman diliminden sonra kanserli hücreye dönüşmektedir (Şenel & Çırakoğlu, 2003; J. song Wang, Wang, & Qian, 2018). Kansere neden olan radyasyonun ortaya çıkmasında, özellikle son yıllarda insanların radyasyona maruz kalmalarında teknolojik gelişmelerin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (Nguyen & Wu, 2011). Bu kapsamda günlük yaşamda insanların radyasyona maruz kalmalarına neden olan unsurların başında sıklıkla kullanılan cep telefonları ve baz istasyonları gelmektedir. Cep telefonu ve baz istasyonları tarafından yayılan radyasyonun kanser oluşumundaki etkilerine ilişkin çalışma sonuçları tutarsızlık göstermekle beraber, söz konusu unsurların kansere neden olabilecek faktörler arasında yer aldığı belirtilmektedir (Kılıçkap & Erdiş, 2013).

Virüsler: Bazı virüslerin kansere neden olduğu bilinmektedir. Örneğin; Epstein-Barr virüsü (EBV), boğaz bölgesini etkileyen kanser türlerine (lenfoepitelyoma, burkitt lenfoma) neden olabilmektedir. Hepatit B virüsü de genellikle sarılığa neden olan bir virüs olarak bilinmekle beraber, karaciğer kanserine de neden olan unsurlar arasında yer almaktadır. Virüsler organizmaya girdikten sonra hücrelerdeki genler arasında yürütülen bilgilerin bozulmasına ve bazı hücrelerin anormal olarak çoğalmasına neden olmaktadır. Virüsler genellikle “Onkolen” adı verilen genlere enfekte oldukları zaman kansere zemin hazırlamaktadırlar (Bae&Kim,2000;Huo, Zhang,&Yang,2012;Şenel&Çırakoğlu,2003;Yasui et al. ,2001). Yapılan araştırmalar incelendiği zaman dünya genelinde kanser vakalarının %10-15’inin virüslere bağlı olarak ortaya çıktığı görülmektedir (Moore&Chang,2010).

Kimyasal maddeler: Bazı kimyasal maddelerin kansere neden olduğu bilinmekte olup, uzun yıllardır hangi maddelerin kanserojen etkiye neden olduğu araştırma konusu olmuştur. Bazı kimyasal maddelerin ilk temastan itibaren kanserojen etki yaptığı bilinmektedir. Bu maddeler literatürde “başlatıcı” ya da “initiatör” olarak tanımlanmaktadır. Kimyasal maddelerde kansere neden olan ve kanser oluşumunu hızlandıran bazı unsurlar bulunmaktadır. Söz konusu unsurların başında “prompter” adı verilen ve kanser oluşumunu hızlandıran ajanlar yer almaktadır. Söz konusu kimyasallar toplumda yaygın olarak tüketilen sigaraların içinde de yer almaktadır. Dünya genelinde her üç ölümden birinin sorumlusu olarak gösterilen sigara, akciğer kanserine neden olan unsurlar arasında da ilk sırada yer almaktadır (Jee, Samet, Ohrr, Kim, & Kim, 2004; Şenel & Çırakoğlu, 2003). Sigara kullanımının akciğer kanserinin yanında özellikle kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığını (Caldwell, Crespo, Kang, & Al-Osaimi, 2004; Gram et al. , 2005), her iki cinste de mesane kanserine neden olduğunu (Baris et al. , 2009; Castela et al. , 2001) ortaya koyan araştırma bulguları da mevcuttur. Gelişmiş ülkelerde son yıllarda sigara tüketimi karşıtı propagandaların arttığı görülse de, özellikle gelişmekte olan ülkelerde özellikle gençler arasında sigara kullanma alışkanlığının giderek arttığı görülmektedir (Güran, 2005).

Beslenme: İnsanların tükettikleri bazı gıdalar da kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda hangi gıdaların doğrudan kansere neden olduğuna dair kesin bulgular bulunmamaktadır. Ancak yağlı ve yüksek proteini içeriğine sahip gıdalardan kaçınılmasının kanser riskini azalttığı belirtilmektedir. Yüksek düzeyde kırmızı et tüketimi de genellikle bağırsak kanseri riski ile yakından ilişkilidir (Şenel & Çırakoğlu, 2003; Wie et al. , 2014). Bunun yanında diyet içerisinde ağırlıklı olarak kırmızı et bulunmasının mide kanseri ve kolorektal kansere neden olduğu belirtilmektedir (Larsson, Orsini, & Wolk, 2006; Smolińska & Paluszkiwicz, 2010; Wada et al. , 2017). Bu nedenle son yıllarda insanların kanserden korunmak için beslenme alışkanlıklarına dikkat etme eğilimi içinde oldukları görülmektedir (Erdem et al. , 2017).

1.2 Karaciğer Kanseri

Karaciğer kanserine neden olan malign lezyonların kökenleri incelendiği zaman, lezyonların kökenlerinin başında karaciğerin geldiği görülmektedir. Malign lezyonlarının kökenlerine göre dağılımlarına ilişkin bilgiler Tablo 1.1’de sunulmuştur (Yalaki, Yalçın, & Zerman, 2018).

Tablo 1.1 Kökenlerine göre malign lezyonların dağılımı.

Lezyonun kökeni olan organlar	Lezyon görülme oranı (%)
Karaciğer	40,2
Nedeni bilinmeyen	17,3
Pankreas	13,4
Kolorektal	7,1
Meme	4,7
Safra kesesi ve yolları	3,9
Mide	3,9
Akciğer	3,9
Cilt	1,6
Baş ve boyu tümörü	1,6
Hematolojik malignite	1,6
Özofagus	1

Karaciğer tedavilerinde etkili yöntemler bulunmakta olup, kullanılacak tedavi yöntemlerinin etkili olabilmesi için öncelikli olarak tümörün sahip olduğu özelliklerin belirlenmesi gerekmektedir. Bunun yanında tümörün sahip olduğu özellikleri belirlemek uygulanacak tedavi yöntemini seçmede tek başına yeterli değildir. Tedavi yöntemleri tümörün tanısına, beklenen seyrine, yerleştiği yere ve büyüklüğüne, komplikasyonlarına ve yayılım hızına göre değişiklik göstermektedir. Örneğin; hamatorm ve hemanjiom benign tümörler olmalarına rağmen, tedavi süreçleri sadece hastayı gözlemden karaciğer nakline kadar değişiklik gösterebilmektedir (Tanyel, 2016).

1.2.1 Hepatosellüler hücresel karsinoma

Karaciğer yapısı itibarıyla hem arteriel portal sistemde hem de vasküler açıdan oldukça zengin bir organ olarak değerlendirilmektedir. Söz konusu kompleks yapısı nedeniyle karaciğerin hem malign hem de benign lezyolara sıklıkla maruz kaldığı göze çarpmaktadır. Benign lezyonların görülme sıklığı malign lezyonlara göre daha fazla olmakla beraber,

karaciğerler de her iki lezyona da rastlamanın mümkün olduğu belirtilmektedir (Elmas & Harman, 2015). Karaciğerde yaygın olarak görülen HCC, hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümör olarak karşımıza çıkmaktadır. HCC görülme sıklığı 20-200/100000 arasında yer almaktadır. Dünya genelinde en fazla karşılaşılan 5. kanser türüdür. Kansere bağlı olarak ortaya çıkan ölümlerde ise 3. sırada bulunmaktadır (Taş, 2010). Yılda ortalama 500. 000 yeni HCC tanısı konulduğu belirtilmektedir (Tüzün, Çakır, Savaş, & Tatar, 2014).

Ülkelere göre hastalığın yaygınlık düzeyleri aşağıda açıklanmıştır;

Yüksek insidans bölgeleri: Afrika, Çin, Hong Kong ve Tayvan

Orta insidans bölgeleri: Doğu ve Batı Avrupa ülkeleri, Tayland, Endonezya, Haiti, Yeni Zelanda (Maoriler) ve Alaska (Eskimolar)

Düşük insidans bölgeleri: Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa, Avustralya ve Orta Doğu (Aslanov, 2017).

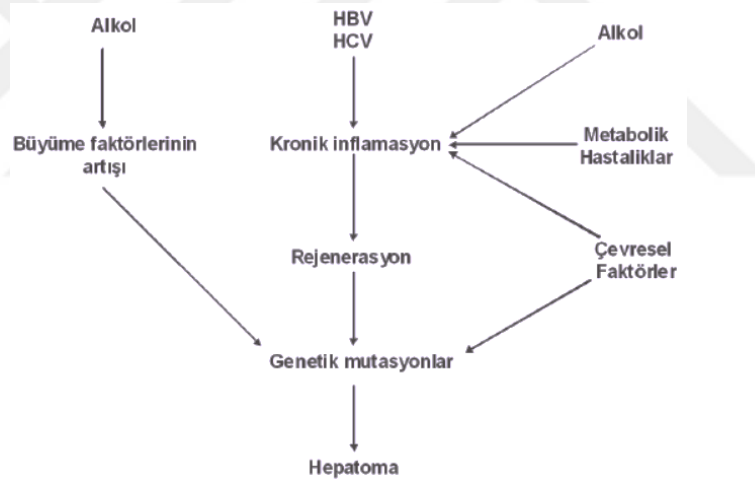
HCC’de erken tanı ve tedavi için sağlık taraması önemli bir yere sahiptir. Tarama çalışmaları nedeni ve seyri ne olursa olsun tüm siroz hastalarına yapılmaktadır. Bunun yanında kronik HCV ve HBV enfeksiyonu olan hastalar ile ailesinde HCC öyküsü olan ve yüksek düzeyde alkol kullanan kişilere de tarama yapılmaktadır. Taramalar altı ay ara ile AFP ya da USG ile yapılmaktadır. Tarama sürecinin sonunda lezyon saptanması durumunda lezyonun büyüklüğü göz önünde bulundurularak tanısal işlemlere geçilmektedir (Taş, 2010). Lezyon büyüklüğüne göre uygulanacak işlemler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

- Lezyon büyüklüğü 1 cm düzeyinin altında ise üç aylık zaman aralıkları ile USG takibi yapılmaktadır. Bu süreçte ek tanısal işlemlere gereksinim duyulmamaktadır. Üç aylık zaman dilimlerin yapılan testlerde lezyonun büyüme durumuna göre diğer tedavi işlemlerine geçilebilir.
- Lezyon büyüklüğünün 1-2 cm arasında bulunduğu durumlarda üç kontrastlı teknikten (MR, BT, kontrast USG) en az iki tanesinde hepatoma belirtisi olduğu düşünülen bulgu varsa hepatoma tanısı konulmaktadır. Uygulanan üç kontrastlı teknikten en az ikisinde hepatoma lehine bulgu olmadığı durumlarda karaciğer biyopsisi yapılmaktadır.

- Lezyon büyüklüğü 2 cm boyutundan daha büyük ise üç kontrastlı teknikten (MR, BT, ve kontrast USG) herhangi biri hepatoma belirtisi gösteriyor ise ya da AFP değeri 200 ng/ml den yüksek düzeydeyse hepatoma tanısı konulmaktadır. Aksi durumlarda ise biyopsi uygulanmaktadır (Bruix & Sherman, 2011).

1.2.2 Hepatosellüler hücresel karsinoma nedenleri

Hepatosellüler karsinom gelişimine neden olan unsurların başında karaciğerde meydana gelen rejenerasyonlar yatmaktadır (Şekil 1.1). HCC gelişimine neden olan faktörler ne olursa olsun karaciğerde ilk görülen değişim inflamasyondur. İnflamasyonu sırasıyla nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişimi takip etmektedir. Karaciğerde sirozun en önemli patolojik göstergeleri rejenerasyon ve fibrosizdir. Rejenerasyon nodüllerinden zaman içerisinde displasyik nodül, erken hepatoma ve mutlak hepatoma gelişmektedir (Taş, 2010). Şekil 1.1’de Hepatosellüler karsinom patogenezinin gösterimi verilmiştir.



Şekil 1.1 Hepatosellüler karsinom patogenezi(Taş, 2010).

Literatürde yeralan çalışmalarda hepatosellüler hücresel karsinoma neden olan unsurların karaciğeri etkileyen bazı hastalıklardan ve enfeksiyonlardan meydana geldiği rapor edilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Türkiye’de HCC etiyolojisinin incelenmesi amaçlanmış, araştırmada elde edilen sonuçlara göre HCC risk faktörlerinin başında HBV enfeksiyonuna bağlı sirozun geldiği (%56), ikinci sırada HCV enfeksiyonuna paralel olarak gelişen sirozun (%23,2) ve üçüncü sırada yüksek alkol tüketiminin geldiği tespit edilmiştir (Uzunlunoğlu et al. , 2001).

Yaş ve cinsiyet özellikleri ise hepatosellüler karsinomda demografik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Dünyanın tüm bölgelerinde yaşı zirve yaptığı dönem kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksektir. ABD, İngiltere ve Kanada gibi ülkeler düşük risk grubunda yer almakla beraber, bu bölgelerde hastalığın genellikle 75 yaş sonrasında görüldüğü belirtilmektedir. Hong Kong ve Shangay gibi yüksek popülasyonlu ülkelerde de hastalık genellikle 75 yaş ve üzeri bireyleri etkilemektedir. Buna karşılık Gambia ve Mali gibi yüksek riskli Afrika ülkelerinde hastalık yaygın olarak 60-65 yaş grubunda pik yapmaktadır. Kadınlarda ise pik yapma yaşının 65-70 yaş olduğu görülmektedir. Hastalığın farklı bölgelerde farklı düzeylerde görülme nedenlerinin başında popülasyon içinde dominant hepatit virüsü varlığı ve viral enfeksiyonlara yakalanma oranı gibi faktörler gelmektedir. Özellikle HCV taşıyıcılarının bu virüsü yetişkinlik dönemlerinde vücutlarına aldıkları, HBV taşıyıcılarının ise söz konusu virüs ile daha genç yaşta tanıştıkları görülmektedir (Ekinci, 2012).

Ağır alkol tüketimi HCC için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır. Ağır alkol tüketiminin kriteri ise günde ortalama 50-70 gram alkol tüketimi olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında düşük düzeyde alkol kullanan bireylerde HCC riskinin belirgin bir şekilde artıp artmadığı net olarak bilinmemektedir. Ağır alkol tüketimi genellikle siroz ile yakından ilişkili görülse de, alkolün doğrudan kanserojen etki yaptığına dair çok az bulgu vardır. Bunun yanında ağır düzeyde alkol tüketimi ile HCV ve HBV enfeksiyon birlikteliğinin sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Çoğunlukla söz konusu unsurlar HCC riskini ve siroz gelişimini hızlandırarak arttıran faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Ekinci, 2012).

Son yıllarda obezitenin de HCC için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Teknolojik gelişmelere bağlı olarak günümüzde hareketsiz yaşam tarzının arttığı ve bu durumun beraberinde çeşitli sağlık sorunlarını getirdiği bilinmektedir. Hareketsiz yaşam tarzına sahip olmanın beraberinde getirdiği sağlık sorunlarından birisi de obezitedir. Gerek Türkiye’de gerekse de yurt dışında yer alan birçok araştırmada da obezite yaygınlığındaki artışa dikkat çekilmektedir. Obezite de başlı başına sağlık sorunlarını beraberinde getiren bir halk sağlığı problemi olarak nitelendirilmektedir (Hekim, 2015). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar farklı metabolik hastalıkların yanında obezitenin hepatosellüler karsinoma da zemin hazırladığını göstermektedir (Caldwell et al. , 2004; Saunders, Seidel, Allison, & Lyratzopoulos, 2010; Shen, Zhao, Zhang, & Qiao, 2012). Obezitenin hepatosellüler

karsinoma neden olmasının temelinde obeziteye bağı olarak ortaya çıkan kronik inflamasyon gösterilmektedir (Shimizu, Tanaka, & Moriwaki, 2013).

HCC risk faktörleri arasında diyabetin de önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Diyabet; insülin salınımı, insülin etkisi ya da söz konusu unsurların her ikisinde de bozukluk meydana gelmesi sonucunda ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize olan kronik ve metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (DiMeglio, Evans-Molina, & Oram, 2019). Toplumlarda en yaygın görülen diyabet türü tip II diyabettir. Tip II diyabette azalmış beta hücrelerinin ortaya çıkardığı fonksiyonel bir bozukluk görülmekle beraber, patogeneizde insülin rezistansı önemli rol oynadığı görülmektedir. Tip II diyabete neden olan unsurların büyük bir bölümü değiştirilebilir faktörlerden meydana gelmektedir. Söz konusu faktörler psikolojik durum, yaşam tarzı alışkanlıkları, sigara kullanımı, obezite, sinirli ruh hali, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi olarak sıralanmaktadır (Eray & Balcı, 2005). Diyabet ile hepatosellüler karsinoma ilişkisi incelendiği zaman diyabetin hepatosellüler karsinom riskini arttırdığı görülmektedir. Özellikle kişinin uzun yıllar diyabet hastası olarak yaşamasının hepatosellüler karsinomda önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (El-Serag, Hampel, & Javadi, 2006; Hassan et al. , 2010; Snigh, Das, Choudhary, Gupta, & Patil, 2018; P. Wang, Kang, Cao, Wang, & Liu, 2011).

Sigara kullanımı HCC risk faktörleri içerisinde en sık karşılaşılan unsur olarak göze çarpmaktadır. Literatürde farklı yaş gruplarında yer alan bireyler üzerinde yürütülen çalışma sonuçları da sigara kullanan bireylerde HCC riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (Kolly, Knöpfli, & Dufour, 2017). Bu konuda yapılan bir çalışmada HCC tanısı konulmuş olan 333 yetişkin bireyin yaşam tarzlarının incelenmesi amaçlanmış, araştırmanın sonunda yüksek düzeyde alkol tüketiminde olduğu gibi yüksek düzeyde sigara tüketiminin de HCC riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Kuper et al. , 2000). HCC teşhisi konular hastalar üzerinde yürütülen diğer bir çalışmada yoğun miktarda alkol ve sigara tüketen bireylerde HCC riskinin alkol ve sigara kullanma alışkanlığı olmayan bireylerden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Koh et al. , 2011).

Sigara kullanımı HCC tanısı konulan hastalarda mortaliteyi de arttırmaktadır. (Jee, Ohrr, et al. , 2004) tarafından yapılan çalışmada HCC hastalarında sigara kullanımı ile mortalite arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmış, araştırmanın sonunda sigara kullanım düzeyi arttıkça HCC tanısı konulan hastalarda mortalite oranının da yükseldiği tespit

edilmiştir. Bunun yanında HCC tanısı konulan bireylerde hepatit varlığı söz konusu ise sigara kullanımı hastalığın semptomlarının daha ağır seyretmesine neden olmaktadır(Kolly et al. , 2017). Yapılan bazı çalışmalar ise sigara kullanımının HCC üzerinde doğrudan bir risk faktörü oluşturmadığını ortaya koymaktadır (Siegel et al. , 2011).

Beslenme özellikleri de HCC risk faktörleri arasında yer almaktadır. Kavramsal açıdan ele alındığı zaman beslenme “insan vücudunun varlığını devam ettirebilmesi, yaralanan veya yıpranan dokuların tamir edilmesi, organizmanın kaybettiği maddeleri geri alması ve büyümesi için besin maddelerinin sindirim vasıtasıyla vücuda alınmasından onların organizmada asimile edilmesine kadar geçen süreç” şeklinde tanımlanmaktadır (Tayar & Haşıl Korkmaz, 2007). Sağlıklı beslenme çeşitli besin maddeleri ile dengeli beslenerek, bütün besin unsurlarını bireyin ihtiyaç duyduğu kadar alması ve olması gereken vücut ağırlığını korumasıdır. Sağlıklı beslenmeye henüz anne karnındayken başlanmalı ve hayat boyu vücudun büyümesi, yenilenmesi, çalışması ve kronik rahatsızlıkların önüne geçilmesi için sürdürülmelidir. Söz konusu faaliyetlerin devamı için gereken enerji ve besin maddelerinin yeterince tüketilmesi ve vücutta uygun olarak kullanımı dengeli ve yeterli beslenme şeklinde ifade edilmektedir. Yani dengeli ve yeterli beslenme sağlıklı beslenme olarak ifade edilmektedir (Batmaz, 2018). Bazı besin maddeleri yeterli düzeyde tüketildiği zaman sağlığını korunması ve geliştirilmesi için önemli bir unsur olarak bilinmekle beraber, bazı besinlerin aşırı düzeyde tüketilmeleri HCC riskini arttıran bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda özellikle çay ve kahve tüketiminin yüksek düzeyde olmasının HCC için önemli birer risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Gallus et al. , 2002; Kurozawa et al. , 2005; Shimazu et al. , 2005). Dünyada kahve tüketiminin en fazla olduğu ülkelerin başında gelen İtalya’da bu konuda yürütülen bir çalışmada 1999-2002 yılları arasında 43-84 yaş aralığında yer alan HCC tanılı hastaların yaşam tarzları incelenmiş, araştırmanın sonunda haftada 14 bardak ve üzerinde kahve tüketen bireylerde HCC riskinin daha az kahve tüketen bireylere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Montella et al. , 2007).

1.2.3 Hepatosellüler hücresel karsinoma belirtileri

Hastaların 1/3’ünde serum bilirubini yükselmiştir. Olguların %25’inde, serum alkali fosfataz artmıştır, fakat bilirubin normaldir. Hastaların çoğunda siroz görüldüğü için bu değişiklikleri değerlendirmek genellikle zordur. Hepatit açısından serolojik tetkikler yapıldığında hastaların, yaklaşık %75’i hepatit C açısından pozitifdir (Yerli, 2019).

HCC'li hastaların çoğunda (splenomegali, asit, sarılık veya başka bir şekilde dekompanse siroz bulguları) bulunan fiziksel bulgular altta yatan karaciğer hastalığını yansıtır. Laboratuvar incelemesi genellikle nonspesifiktir. HCC gelişen hastaların çoğunda siroz vardır ve trombositopeni, hipoalbüminemi, hiperbilirubinemi ve hipoprotrombinemi olabilir. Hastalar çoğu zaman, hatalı su tüketimi veya diüretik kullanımı ile ilişkili hafif anemik ve elektrolit bozukluğuna sahip olabilir (örneğin, hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz). Serum aminotransferazlar, alkalın fosfataz ve gamma-glutamil transpeptidaz, genellikle, non spesifik olarak anormaldir (Aslanov, 2017).

1.2.4 Hepatosellüler hücresel karsinoma tedavi yöntemleri

Günümüzde HCC tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerin başında cerrahi tedavi, lokal ablatif tedaviler ve sistemik kemoterapinin geldiği görülmektedir. Cerrahi tedavi kapsamında karaciğer transplantasyonu uygulanmaktadır. Karaciğer transplantasyonu, HCC tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir küratif tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Özellikle ileri düzeyde karaciğer hastalığı olan bireylerde karaciğer transplantasyonu uygun ve etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Makrovasküler invazyon ve ekstrahepatik metastaz olmaması durumunda, tek ve 5 cm'in altında kitlesi olan veya 3 ayrı lezyonu olup her birinin çapı 3 cm'i geçmeyen hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılabilir. Milan kriterleri (Tablo 1.2) adı altında değerlendirilen bulguların ışığında yapılan karaciğer nakillerinde, % 70-75 oranında 5 yıllık sağkalım elde edildiği görülmektedir (Ulusoylar, 2015).

Tablo 1.2 Cerrahi Tedavi Sürecinde Dikkate Alınan Milan Kriterleri.

No	Kriterler
1	Tek kitlenin bulunması ve kitlenin 5 cm ya da daha büyük boyutta olması
2	Her biri 3 cm ya da daha büyük olan üç kitlenin aynı anda gözlenmesi
3	Makrovasküler invazyon gözlenmemesi

Karaciğer nakli, özellikle siroza paralel olarak gelişen HCC olgularında kullanılması önerilen bir tedavidir (Aytekin et al. , 2002; Gunay et al. , 2013). Bunun yanında karaciğer transplantasyonu hastalarda sağatımı arttıran bir unsur olarak değerlendirilmektedir. 1980'li yılların öncelerinde karaciğer nakli sonrasında sağkalım süreleri %50'nin altında seyrederken,

günümüzde karaciğer nakilleri sonrasında sağkalım oranının %80-90'lara yaklaştığı görülmektedir. Buna karşılık her cerrahi uygulamada olduğu gibi karaciğer naklinde de uygulamanın bazı endikasyonları bulunmaktadır. Söz konusu endikasyonlar bazı sistemik hastalıklar, karaciğer neoplazmları, komplike hale gelen siroz ve akut karaciğer yetmezliği olarak sıralanmaktadır (Taşkiran, Akar, Yıldırım, & Erbaş, 2016).

Lokal ablatif tedaviler ise genellikle çapı 5 cm'den daha düşük ve karaciğer sınırları içinde oluşmuş küçük kitlelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Karaciğer rezervi nedeniyle rezeksiyon yapılamayan hastalarda sıklıkla tercih edilen bir yöntem olarak bilinmektedir. Bu tedavi yöntemi temel olarak termal ve kimyasal ablasyon olarak ikiye ayrılmaktadır. Kimyasal ablasyonda etanol ve asetik asit, termal ablasyonda ise radyofrekans, mikrodalga, lazer ve kriyoablasyondan yararlanılmaktadır (Ulusoylar, 2015). Bu yöntemin sıklıkla tercih edildiği görülmektedir. Bunun temel nedenlerinin başında tedavinin sağlam karaciğer dokusunu koruması, direkt tümöre yönelik bir teknik olması ve mortaliteyi azaltması gibi unsurlar gelmektedir (Yuksel & Aytekin, 2017). Lokal ablatif tedaviler pankreas, meme, mide, boyun ve nöroendokrin tümör metastazlarında da kullanılmaktadır (Arıbaş, 2009).

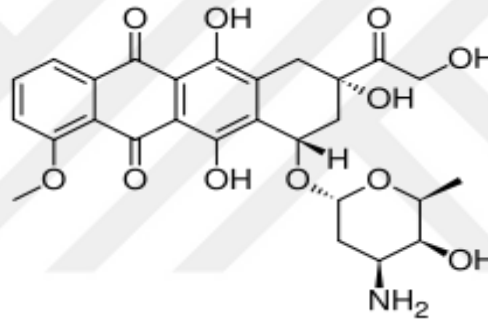
HCC tanısı konulan hastalarda nadir olarak uygulanan tedavi yöntemi ise sistemik kemoterapi olarak karşımıza çıkmaktadır. HCC tanılı hastalarda sıklıkla siroz varlığı söz konusudur. Bu durum hastalarda kullanılan ilaçların farmakinetik özelliklerini de değiştirmektedir. Özellikle sitopeni gibi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle kısıtlı düzeyde de olsa kemoterapi kullanımı söz konusudur. Buna karşılık verilen kemoterapi tedavisinin hastalık üzerindeki etkinliği ve etki ettiği süre diğer tedavi yöntemlerine göre daha sınırlıdır (Ulusoylar, 2015).

1.3 Doksorubisin

Doksorubisinin kanser tedavisinde etkin bir biçimde kullanıldığı bilinmektedir (Özbey et al. , 2018). Doksorubisin özellikle çocukluk döneminden itibaren solid tümörleri tedavi etmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ilaç türüdür. Tedavi sürecinin olumlu seyretmesine katkı sağlamasının yanında ilacın yan etkileri de bulunmaktadır. İlacın olası yan etkilerinin başında tedavi sırasında ya da tedaviden aylar/yıllar sonra gelişebilen ve kümülatif $400-450 \text{ mg/m}^2$ 'nin üzerinde önemli derecede artış gösteren kardiyotoksisitedir. Sol ventrikül bozukluğu bulunan hastalarda serum B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyinin kardiyak disfonksiyon derecesi için bir gösterge olabileceği ve gelişmekte olan patolojiyi erken

düzeyde gösterebilecek bir belirteç olarak doksorubisin uygulanan hastalarda kullanılabileceği ifade edilmektedir (Demir et al. , 2004; Kismet et al. , 2004; Thorn et al. , 2011).

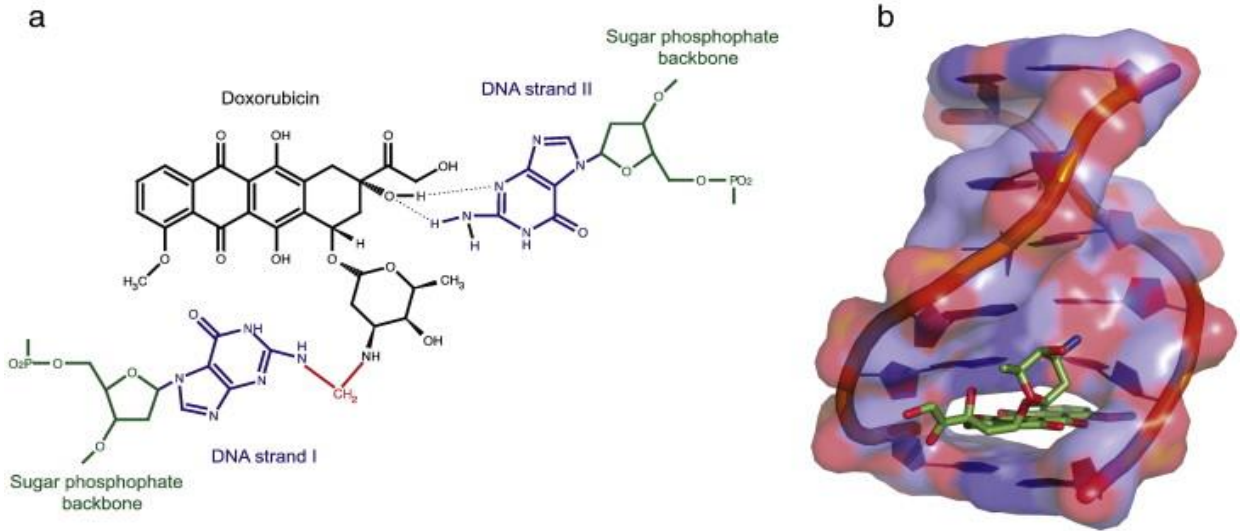
Doksorubisin *Streptomyces peucetius*'tan elde edilen antrasiklin türevi bir antitümör antibiyotiktir. Lösemi, tiroid, yumurtalık, akciğer, mide, meme, mesane ve hodgkin lenfoması kanserleri başta olmak üzere kanser tedavisinde sıkça kullanılan bir kemoterapi ilacıdır. Suda çözünmeyen aglikon kinin-hidroksikinin komşu grupları, metoksi substitüe kısa yan zincir ve bunu takip eden karbonil grubunun oluşturduğu bir tetrasiklik halka içermektedir. Suda çözünen indirgeyici şeker bileşeni, daunosamin, bir glikozidik bağ ile bu halkalardan birine bağlanmıştır (Güneş, 2016). Sahip olduğu içerik sayesinde doksorubisin DNA ve hücre zarı hasarını indükleyen serbest radikaller üretme yeteneğine sahiptir (Rivankar, 2014). Şekil 1.2'de Doksorubisin'in kimyasal yapısını verilmiştir.



Şekil 1.2 Doksorubisin'in kimyasal yapısı (Chouhan & Bajpai, 2009).

Dox hücreye pasif difüzyon ile girmektedir ve hücre içi kompartmanlarda derişimi 50 kat'a kadar devamlı olarak artarak birirmektedir. Topoizomeraz II–DNA kompleksinin stabilizasyonu, semikinon radikalının redoks döngüsü , RNA polimeraz II inhibisyonu, DNA'ya enterkalasyon veya doksorubisin-demir kompleksi ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu Dox'un bilinen etki mekanizmalarındandır (Le Bot et al. , 1988; Müller, Jenner, Bruchelt, Niethammer, & Halliwell, 1997).

Doksorubisin'in tam etki mekanizması karmaşık ve hâlâ tamamen anlaşılmamış olmakla beraber enterkalasyon yoluyla DNA ile etkileştiği bilinmektedir (Fornari F. et al. , 1994). Ayrıca transkripsiyon esnasında DNA'nın açılmasından sorumlu olan Topoizomeraz II enzimini durdurur. Doksorubisin DNA ikileşmesi sırasında topoizomerazın DNA'yı durdurmasının ardından meydana gelen topoizomeraz-DNA kompleksini stabilize eder ve DNA ikili sarmalının birleşmesini engeller ve akabinde DNA ikileşmesini durdurmuş olur.



Şekil 1.3 Doksorubisin-DNA kompleksi (a). DNA'ya Doksorubisin'in interkalasyon yapısı (b) (Yang, Teves, Kemp, & Henikoff, 2014)

Şekil 1.3'de görüldüğü gibi, molekülün düzlemsel kromofor kısmı DNA'daki iki baz çifti arasına enterkale olur, onun altı-üyelı daunosamin şekeri DNA'nın küçük oyuğuna yerleşir ve akabinde interkalasyon yerinin iki tarafındaki baz çiftleri ile etkileşir (Fornari F. et al. , 1994).

1.4 İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç taşıyıcı sistemler temelde ilaçların sadece patolojik bölgelerde etki göstermesini amaçlayan, ilaçlarda yer alan etken maddelerin kimyasal yapılarında ve alım şeklinden bağımsız bir biçimde doku ya da organlarda organda seçici ve kantitatif toplanma yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Tüylek, 2017). İlaç taşıyıcı sistemler antikanser ajanlar olarak geliştirilmiş ve tıp alanında yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır(Lao et al. , 2013). İlaç taşıyıcı sistemlerin temel amaçları aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

- Vücut içerisinde istenilen doku ve organlarda ilacın konsantrasyon düzeyini yükseltmek, ilaçların dokulardaki toksik etkilerini en aza indirmek,
- Parental ilaç uygulamalarındaki çözünürlüğü artırarak ilaç uygulamasını daha kolay hale getirmek,
- Etki bölgesi olarak planlanan dokularda terapötik dozun korunmasını sağlamak, ilaç taşıma hızını sabit bir hale getirmek,
- İlacın yarı ömrünü arttırmak,

- İlaç etkisini üst düzeye çıkarmak için ilacın stabilitesini arttırmak ve degradasyonu azaltmak,
- Kan-koklea ve kan-beyin bariyeri boyunca ilaçların taşınmasını sağlamak(Öykü et al. , 2020).

Yukarıda belirtilen bilgilerden de anlaşılacağı gibi ilaç taşıyıcı sistemler hem ilaçların hem de radyokontrast ajanların taşınmasına katkı sağlamakta, dokulara daha etkin, kontrollü ve güvenli ulaşımına destek olmaktadır. Bu yönüyle ilaç taşıyıcı sistemler biyofarmakolojik alanda yapılan en önemli çalışmaların başında gelmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerde doku ve organlara ilaçlar katı ya da yarı katı şekilde verilmektedir. İlaç taşıma sistemleri içerisinde kolloidal sistemlerden yararlanıldığı zaman tedavi süreci için gerekli olan ilaç seviyesi/miktarı serbest ilaçlara kıyasla daha düşük düzeydedir. Bu nedenle ilaçların olası yan etkileri de en aza indirilmektedir. Bu durum, tedavilerde ilaç taşıyıcı sistemlerin toksik madde oluşumunu engelleyerek ilaç maliyetlerinin düşürülmesine katkı sağlamaktadır (Uçmak Vural & Özer, 2015). Tedavi süreçlerini birçok açıdan olumlu yönde etkileyen ilaç taşıyıcı sistem fikri yeni bir düşünce değildir. Geçtiğimiz yüzyılın sonlarına doğru Paul Ehrlich, ilaç taşıyıcı sistemlere atıfta bulunarak sihirli mermi "Magic bullet" kavramını ilk ortaya atan kişi olarak bilinmektedir (Canefe, Kandemir;Duman, 1994). Bu kapsamda ilaç taşıyıcı sistem fikrinin temellerinin 2000 yıl öncesine kadar dayandığı görülmektedir (Uçmak Vural & Özer, 2015). Kanser tedavisinde de yaygın olarak kullanılan nanopartiküllere (Demirtas & Şengel Türk, 2021) ilişkin olarak yürütülen bu çalışmada ilaç taşıyıcı sistemlerden nanopartiküller ve polimerik nanopartiküllere değinilmiş olup, söz konusu sistemler aşağıda başlıklar halinde açıklanmıştır.

1.4.1 Nanopartiküller

Bilim ve teknoloji 1960'lı yılların başlarından itibaren nanoteknoloji ile tanışmış olup, nanoteknoloji temel olarak nanometre boyutundaki parçacıkları esas alan bilim dalını oluşturmaktadır. Nanoteknoloji günümüzde özellikle sağlık, elektronik, endüstri, moleküler biyoloji ve organik kimya alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Nanoteknolojinin sağlık alanında kullanım düzeyi oldukça yüksek olup, özellikle hastalıkların erken dönemde teşhis edilmesi, önlenmesi ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Marangoz & Yavuz, 2020).

Nanopartiküller sağlık alanında özellikle ilaç hedefleme alanında sıklıkla kullanılmaktadır. İlaç hedefleme ile biyoteknolojik, konvansiyonel ve genetik kaynaklı ilaç

türleri vücudun hedeflenen doku, organ ve hücrelerine kolayca taşınabilmektedir. Yapıları incelendiği zaman nanopartiküllerin çeşitli ilaç ve görüntüleme maddelerini taşıyabilen araçlar oldukları görülmektedir. Ebatları oldukça küçük olduğu için bu araçlar “nano” olarak ifade edilmektedir (Tüylek, 2017). Günümüzde nanopartiküllerin en yaygın kullanıldığı alanların başında kanser tedavisi gelmektedir. Nanopartiküller sayesinde kansere neden olan hücrelerin içinde yer alan ilaç konsantrasyonları artırılırken, antikanser ilaçların normal hücrelere karşı oluşturabileceği sistemik toksisite de minimize edilmektedir (Dağlıoğlu, 2020). Tedavi süreçlerini olumlu yönde etkilemelerine rağmen nanopartiküllerin toksik etkilerinin ele alındığı çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir (Marangoz & Yavuz, 2020).

1.4.2 Polimerik Nanopartiküller

Polimerik nanopartiküller, bazen sentetik bazen de doğal yapıdaki polimerler ile hazırlanan, boyutları genel olarak 10-1000 nm aralığında değişen, etkin maddelerin partikül içinde çözülmesi, yüzeyde ya da hapsedildiği alanda adsorbe edilen ya da bağlandığı matriks sistemler olarak tanımlanmaktadır. Hazırlama tekniklerine bağlı olarak enkapsüle edilmiş terapötik ajanın farklı özellikler ve farklı salım karakteristikleri sergilediği nanoküreler veya nanokapsüller elde edilmektedir. Polimer nanopartiküller aynı zamanda nanokapsüller veziküler sistemler olarak bilinmekle beraber, ilaç bir kaviteye hapsedilmekte ve bir polimer membran ile çevrelenmektedir. Nanoküreler ise matriks sistemler olup, burada ilaç fiziksel olarak ve uniform olarak disperse edilmiş yapıdadır (Derman, Kadriye, & Akdeste Mustafaeva, 2013).

1.5 İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hedeflendirilmeleri

Birçok hastalığın tedavi sürecine destek olacak ilaç türü sınırlıdır. Bu durum, bazı hastalıkların tedavi süreçlerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu noktada hedeflendirilen ilaçlar sayesinde immün sistem hastalıkları, bazı kolay kontrol edilemeyen intraselüler enfeksiyonları (AIDS hastalığı gibi), kanser ve arter hastalıkları, merkezi sinir sistemi hastalıkları, kapsamına almaktadır. Etki edeceği bölgelere göre ilaçların uygun olmayan biyolojik pozisyonu, yüksek dozda ilaç kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Bu durum, ilaçların metabolizmalarına bağlı olarak hastalarda zararlı yan etkilerin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle ilaç hedeflendirme sayesinde hedef bölgedeki ilacın dozu düşük düzeylerde tutulabilmekte, etken maddenin kullanımı da daha kolay kontrol altına alınmaktadır (Canefe, Kandemir;Duman, 1994). Bunun yanında ilaç hedeflendirme yöntemi

ile kullanılan ilaç taşıyıcı sistemler ilaçların toksik etkilerini azaltmakta, ilaç lokalizasyonunu daha iyi hale getirmekte ve etken maddenin daha kontrollü salınmasına katkı sağlamaktadır (Öykü et al. , 2020). Hedeflendirme yaklaşımları, kanser hücresinin gelişimi esnasında uğradığı fizyolojik ve morfolojik değişimler sonucunda meydana gelen ya da ortaya çıkan moleküller üzerine kurulmaktadır. Lezyon ya da tümör türlerine özgü bu belirleyici moleküllerin, söz konusu yapılara özgü ligandlar kullanılarak tanınması; az miktarda etkin madde kullanılarak terapötik etkililik elde edilmesine, bunun yanında sağlıklı dokuların tedaviden olumsuz etkilenme riskinin azaltılmasına olanak sağlamaktadır (Timur, 2017).

İlaç hedeflendirmesinde fizyolojik sınırlamaların yanında biyokimyasal sınırlamalar da söz konusudur. Nanosistemler için en uygun tekniklerin geliştirilmesinde ise farmasotik engellerle karşılaşılması muhtemel bir sonuçtur. İlaç hedeflendirilmesinde karşılaşılan zorluklara ek olarak kullanılacak olan ilaçların farmokolojik etkisini tümüyle sağlaması için ilacın istenen süre etkileşimde kalmasını sağlamak bir diğer problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Nanotaşıyıcılar için diğer bir önemli engel ise endotel yapı ve bazal membran olarak görülmektedir. Ayrıca plazma proteinleri de kandaki ilaç taşıyıcı sistemlerin dağılımını etkilemektedir. Buna karşılık nano ilaç taşıyıcılarının boyutları ve yüzey karakteristikleri ile in vivo dağılımları ve kandaki dolaşımları bir miktar da olsa ayarlanabilmektedir (Güneş, 2016).

1.5.1 Pasif Hedeflendirme

Pasif hedeflendirme kullanılacak olan ilaç türlerinin belirli bölgelere fizyolojik faktör ve süreçler dikkate alınarak ulaştırılmasını ifade etmektedir. Pasif hedeflendirmede ilaçları hedeflenen bölgelere ulaştırmak için patolojik ve normal dokular arasındaki anatomik farklılıklardan yararlanılmaktadır. Bu anlamda kanser hücreleri oldukça farklı karakteristik özellikler göstermektedirler. Kanser hücreleri çok hızlı bölünme geçirmeleri nedeniyle yüksek bir metabolik hıza sahiptir. Bu yüzden tümör hücreleri glikoliz yaparak ekstra enerji elde ederler ve bunun sonucunda tümör mikro çevresinin pH değeri asidik olur. Bu özellikten yararlanılarak tümör hedeflenirken hidrazon bağı gibi düşük pH değerlerinde ilaç salabilen pH-duyarlı sistemler dizayn edilebilmektedir (Güneş, 2016).

Pasif hedeflendirmede genellikle lokalize gönderim yöntemi tercih edilmektedir. Söz konusu uygulamada ilaç sistemik sirkülasyona sokulmadan tümör bölgesine ulaştırılmakta, böylece ilacın vücut içerisindeki sirkülasyonu ve çeşitli sistemler tarafından metabolize

olması önlenmektedir. Tümör ya da lezyon lokalizasyonunun uygunsuzluğu ve akciğer kanseri gibi bazı tümörlere erişilebilirliğin problemli olması yöntemin dezavantajlı yönlerini oluşturmaktadır (Güneş, 2016).

1.5.2 Aktif Hedeflendirme

Aktif hedeflendirme tekniği çeşitli reseptörlerin, hücre membranları üzerindeki antijen proteinlerin ve lipit bileşenlerinin aracılığı ile gerçekleşmektedir. Reseptör- ligand ve antijen-antikor gibi spesifik etkileşimler, vasküler endoteller aktif hedeflendirme çeşitleri arasında yer almaktadır (Güneş, 2016). Bu yöntemde normal dokularda gerçekleşecek olan toksik etkiler azaltılmış olup, kemoterapötik maddelerin kanserli dokuda birikerek tüm vücuda dağılmasını engellenmektedir (Timur, 2017).

1.5.3 Manyetik Hedeflendirme

Manyetik nanopartiküller uzun yıllardan beri biyomedikal alanda teşhis ve tedavide kullanılmaktadır. Boyutları 10-20 nm, dışarıdan uygulanan bir manyetik alan ile istenilen şekilde hareket ettirilen ve canlı vücudundaki uygulamalarında hedeflenen yere gönderilebilen partiküllerdir. Manyetik cevap veren nanopartiküller magnetit, demir, nikel, kobalt gibi materyallerden oluşturulmaktadır ve manyetik ilaç taşıyıcıları nanoküreler, koloidal demir oksit solüsyonları, lipozomlar ve mikroküreler olabilmektedir (Güneş, 2016). Manyetik hedeflendirmenin temel amaçları aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (Kaş, 2000).

- Endotelin durumuna bağımlı olmaksızın mikrovasküler engellerin geçilebilmesi,
- Vücuda enjekte edilen ilaç dozunun en az %60'ının hedef dokuya ulaştırılması,
- Serbest hale gelen ilacın organizma dolaşımındaki konsantrasyonunun 100 kat aşağı çekilmesi,
- Normal doku ve hücrelerde meydana gelebilecek hasarların en aza indirilmesi,
- Dokularda ilaçların kontrollü bir şekilde dolaşmasını sağlama (akt. Dağdeviren, 2006).

Manyetik hedeflendirmede ultrasonik dalga kontrollü sistemlerin de biyolojik olarak aşınan ya da aşınmayan polimerler ilaç taşıyıcısı olarak kullanıldığı görülmektedir. Söz konusu sistemler etkin maddelerin vücut içerisinde istenilen bölgede yoğunlaşmasını sağlayan ve istenilen miktarda salımını kontrol edebilen sistemlerdir. Salım, ultrasonik dalgaların şiddet, frekans ve uygulama döngüsüne bağımlı olarak hareket etmektedir (Güneş, 2016).

2 MATERYAL VE METOD

2.1 Materyal

Kullanılan Doksorubisin Chemos Gmbh'den satın alınmıştır. Diğer kimyasallar analitik saflıktadır. Çalışmada CD1 fareler Kobay A. Ş. 'den temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan cihazlar; santrifüj (Beckman microfuge E), orbital karıştırıcı (Yellow line), su banyosu (Memmert), spektrofotometre (Perkin Elmer Lambda 35 UV/VİS Spectrometer), hassas terazi (Denver Instrument, SI-234A), manyetik karıştırıcı (IKA, RCT basic) Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümünden kullanılmıştır. IVIS görüntüleme Ege Üniversitesi ARGEFAR Faz öncesi araştırma biriminde gerçekleştirilmiştir.

2.2 Metod

Tez kapsamında gerçekleştirilen biyodağılım ve farmakokinetik çalışmaları deney hayvanlarının bakımının ve kontrollü şartların sağlandığı Ege Üniversitesi ARGEFAR Faz Öncesi Araştırma Birimi'nde yürütülmüştür. İn vivo çalışmalara ait 2021-032 sayılı etik kurul onay belgesi Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Kullanılan 6-8 haftalık (15-25 g ağırlığında) 27 adet CD1 erkek-dişi fareler KOBAY A. Ş (Ankara) firmasından temin edilmiştir. Hayvanların bulunduğu ortam için $24\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, $\%50\pm10$ nem, 12/12 saat ışık/karanlık periyodu sağlanmıştır.

İN vivo çalışmalar için, liyofilize Doksorubisin yüklü manyetik nanopartikül (DANP) formülasyonu intravenöz (i. v) yol ile uygulama öncesi $\%5$ lik dektroz çözeltisi ile seyreltilerek Biyodağılım ve Farmakokinetik çalışmalarının gerçekleştirilmesi amacıyla farelere uygulanmıştır.

2.3 Doksorubisinin HPLC Analizi İle Validasyonu

2.3.1 Doku Homojenizasyonu

Sakrifiye edilen farelerden toplanan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek organları ilk olarak PBS ile yıkanmıştır. Ardından organlar tartılmıştır. Tartılan organlar PBS (karaciğer ve feces 2 mL, diğer organlar 1 mL PBS ile) içerisinde Ultraturax 8000 rpm'de 2 dk boyunca homojenize edilmiştir. Ardından, örnekler 1/10 metanolla seyreltilmiştir ve $0,45\ \mu\text{m}$ por

şırınga filtresinden (CHROM-FIL) geçirilmiştir. Daha sonra filtrelenen örneklerin HPLC analizi gerçekleştirilmiştir.

2.3.2 Doksorubisin HPLC Çalışmaları

Dokularda bulunan doksorubisin miktarını belirleyebilmek amacıyla yapılan HPLC analizi SHIMADZU LC-20AT (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) sisteminde çalışılmış olup, Mobil (hareketli) faz olarak, perklorik asit içeren Su:Asetonitril:Tetrahidrofuran karışımı (76:24:0.5, v/v/v) hazırlanmış ve Inertsil ODS 3V (150 * 4.0) analitik kolonu kullanılmıştır. Dedektör dalga boyu 480 nm (Excitation) ve 560 nm (Emission) olarak uygulanmıştır. Analitik sistem Kolon fırın sıcaklığı 50°C, mobil faz akış hızı 1.25 mL/dak, enjeksiyon hacmi ise 20 µL olarak ayarlanmıştır.

2.3.3 Biyodağılım Çalışmaları

Doksorubisin yüklü manyetik nanopartikül formülasyonunun biyodağılımının belirlenebilmesi için doksorubisinin uygulama dozu 25 µg Dox içeren DANP formülasyonu dikkate alınarak nanopartiküller farelere intravenöz (i. v) uygulamada 100 µL olacak şekilde i. v yoldan verilmiştir. Nanopartikül uygulamasını takiben karaciğer bölgesine yarım saat süreyle 0. 1 Tesla kuvvetteki neomidyum mıknatıs tutulmuştur. Ardından 1. ve 3. saatlerde (n=3) fareler izofloran altında sedasyona tabi tutulmuştur. Floresan olarak (λ_{ex} 465 nm/ λ_{em} 600 nm) in vivo görüntüleme sisteminde fareler görüntülenmiştir. Farelere süre bitiminde 80 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg Xylazine dozları intraperitoneal yoldan uygulanmış ve sakrifiye edilerek belirtilen organları (kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer) ve kardiyak kan örnekleri toplanmıştır. Toplanan kardiyak kan örnekleri Edta'lı tüplere alınmıştır. Toplanan organlardan ise IVIS görüntüleri alınmıştır. Organlar ve kan örnekleri Ultraturax aracılığıyla PBS içerisinde 8000 rpm / 2 dk tutularak homojenize edilmiştir. Homojenizasyon işlemlerinden sonra tüm organ ve kan örneklerinde HPLC analitik sistem cihazı kullanılarak doksorubisin analizi yapılmış ve ilacın biyodağılımı belirlenmiştir. Biyodağılım araştırmaları için 6-8 haftalık toplam 6 adet CD1 erkek-dişi fare kullanılmıştır.

2.3.4 Farmakokinetik Çalışmaları

Farmakokinetik analizler için farelere i. v yoldan nanopartiküller verilmiştir. Nanopartikül uygulamasının ardından karaciğer bölgesine mıknatıs tutulmuştur. Fareler metabolizma kafeslerine konulmuşlardır. Farelerden belirli sürelerde (15. dk, 30. dk, 1. sa, 3.

sa, 9. sa, 18. sa ve 24. sa; n=3) alınan kan, idrar ve feçes örneklerinde HPLC ile ilaç analizi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında fareler sakrifiye (80 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg Xylazine dozları uygulanarak) edilmiştir. Sakrifiye edilen farelerden alınan kan, idrar ve feçes örneklerinde’de HPLC ile ilaç analizi gerçekleştirilmiştir.İlacın farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla “Hayvanlarda Farmakokinetik Çalışmaların Yönetimi” kılavuzu takip edilerek çalışılmıştır. Bu Kılavuza göre farmakokinetik analizler için maddenin dağılımı, eliminasyonu, adsorpsiyonu ve metabolizması araştırılmıştır. Farmakokinetik araştırmalar için 6-8 haftalık toplam 21 adet CD1 erkek-dişi fare kullanılmıştır.



3 SONUÇLAR VE YORUM

3.1 HPLC Validasyon Çalışmaları

HPLC analizi validasyonu çalışmalarında LOD-LOQ, tekrarlanabilirlik, doğrusallık ve seçicilik parametreleri çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları aşağıdaki gibidir.

LOD – LOQ (Tespit ve Tespit Alt Sınırları)

Sinyal/gürültü (S/N) oranları baz alınarak hesaplanmaları yapılmaktadır. LOQ (limit of quantitation) yani tespit alt sınırı değeri 17,24 ng/mL, LOD (limit of detection) yani tespit sınırı değeri ise 5,17 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçların diğer tüm sonuçlarla uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Gün içi Doğruluk & Kesinlik & Geri kazanım

Tekrarlanabilirlik parametresi düşük derişim için 100 ng/mL, orta derişim için 500 ng/mL ve yüksek derişim için 2500 ng/mL konsantrasyondaki standart çözeltiler analitik sisteme 5'er kez enjekte edilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 Dokсорubisine ait günüçi tekrarlanabilirlik parametreleri.

ENJEKSİYONLAR	DÜŞÜK DERİŞİM		ORTA DERİŞİM		YÜKSEK DERİŞİM	
	(100ng/mL)		(500ng/mL)		(2500 ng/mL)	
	Hesaplanan Derişim	%Geri Kazanım	Hesaplanan Derişim	%Geri Kazanım	Hesaplanan Derişim	%Geri Kazanım
N 1. enjeksiyon	104,196	104,196	569,486	113,897	2397,917	95,917
N 2. enjeksiyon	99,286	99,286	559,734	111,947	2394,684	95,787
N 3. enjeksiyon	98,970	98,970	567,847	113,569	2421,159	96,846
N 4. enjeksiyon	102,339	102,339	562,817	112,563	2410,760	96,430
N 5. enjeksiyon	104,098	104,098	561,651	112,330	2399,850	95,994
Ortalama	101,778	101,778	564,307	112,861	2404,874	96,195
SD	2,532	2,532	4,170	0,834	10,924	0,437
% RSD	2,488	2,488	0,739	0,148	0,454	0,018
%	1,778	1,778	12,861	2,572	-3,805	-0,152
Sapma Günüçi						
Analitik Standart: Dokсорubisin						

Günlerarası tekrarlanabilirlik çalışması için ise 3 ayrı günde 3'er enjeksiyon olarak belirlenen düşük, orta ve yüksek derişimde çalışılmıştır. Bulunan sonuçlar aşağıdaki Tablo 3.2-3.3-3.4-3.5' de verilmiştir.

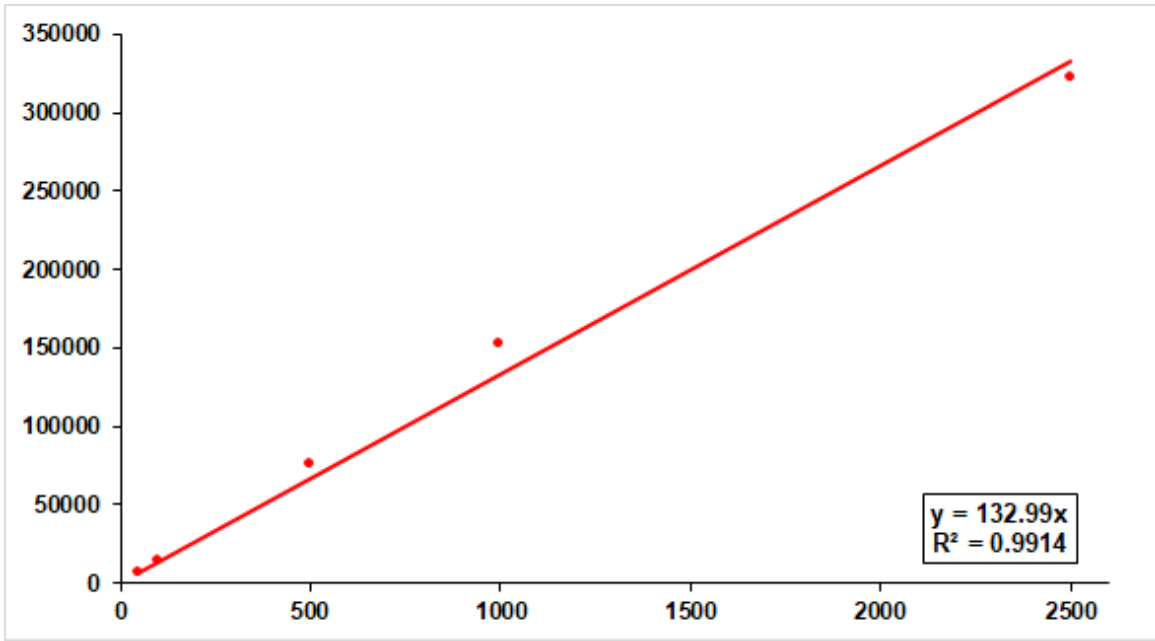
Tablo 3.3 Doksorubisine ait 2. gün tekrarlanabilirlik parametreleri.

	DÜŞÜK DERİŞİM (100 ng/mL)		ORTA DERİŞİM (500 ng/mL)		YÜKSEK DERİŞİM (2500 ng/mL)	
	Hesaplanan Derişim	% Geri Kazanım	Hesaplanan Derişim	% Geri Kazanım	Hesaplanan Derişim	% Geri Kazanım
N 1. enjeksiyon	96,812	96,812	522,250	104,450	2409,189	96,368
N 2. enjeksiyon	101,647	101,647	512,768	102,554	2396,834	95,873
N 3. enjeksiyon	103,045	103,045	533,130	106,626	2409,467	96,379
Ortalama	100,501	100,501	522,716	104,543	2405,163	96,207
SD	3,271	3,271	10,189	2,038	7,214	0,289
% RSD	3,255	3,255	1,949	0,390	0,300	0,012
%Sapma Güniçi	0,501	0,501	4,543	0,909	-3,793	-0,152
Analitik Standart: Doksorubisin						

	Düşük Derişim (100 ng/mL)		Orta Derişim(500 ng/mL)		Yüksek Derişim (2500 ng/mL)	
	Hesaplanan Derişim	% Geri Kazanım	Hesaplanan Derişim	% Geri Kazanım	Hesaplanan Derişim	% Geri Kazanım
1. Gün Ortalama	101,677	101,677	521,977	104,395	2382,540	95,302
2. Gün Ortalama	100,501	100,501	522,716	104,543	2405,163	96,207
3. Gün Ortalama	104,564	104,564	504,386	100,877	2381,239	95,250
Ortalama	102,247	102,247	516,360	103,272	2389,648	95,586
SD	2,091	2,091	10,376	2,075	13,453	0,538
%RSD Günlerarası Tekrarlanabilirlik	2,045	2,045	2,009	2,009	0,563	0,563
%Sapma Günlerarası Tekrarlanabilirlik	2,247	2,247	3,272	3,272	-4,414	-4,414
Analitik Standart: Doksorubisin						

Doğrusallık

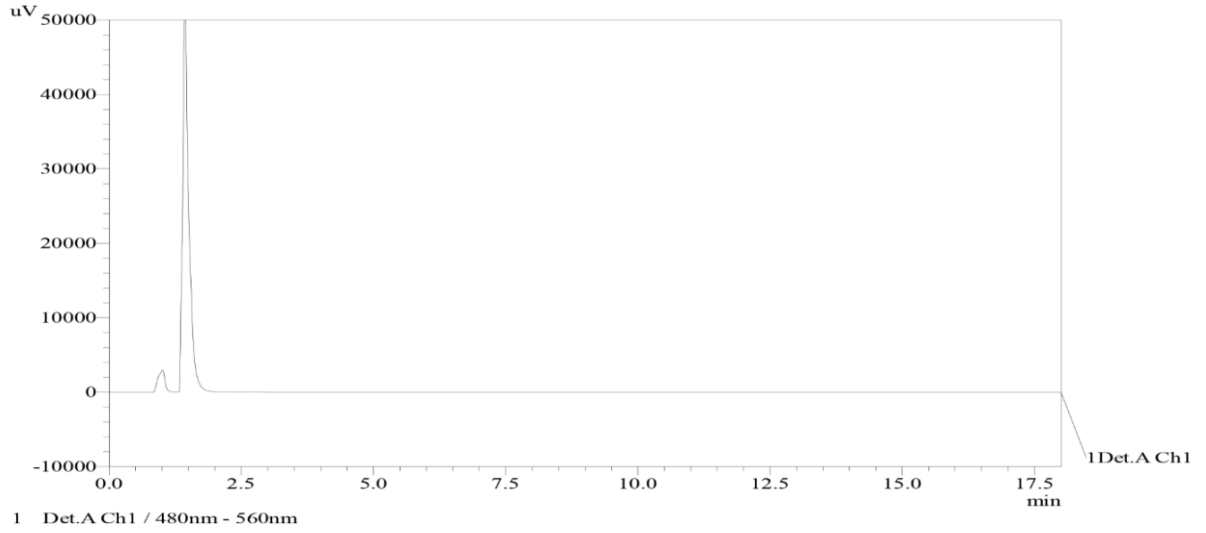
50 ile 2500 ng/mL arasında seçilen 5 farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin, pik alan değerlerinin konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmesiyle kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Regresyon parametrelerinin değerleri $R^2=0,991$ ve $a=132,99$ şeklindedir, bulunan değerler $y = ax$ denklemi ile hesaplamaları yapılmıştır. Şekil 3.1’de ilgili grafik verilmiştir.



Şekil 3.1 Doksorubisinin doku validasyonuna ait standart grafiği.

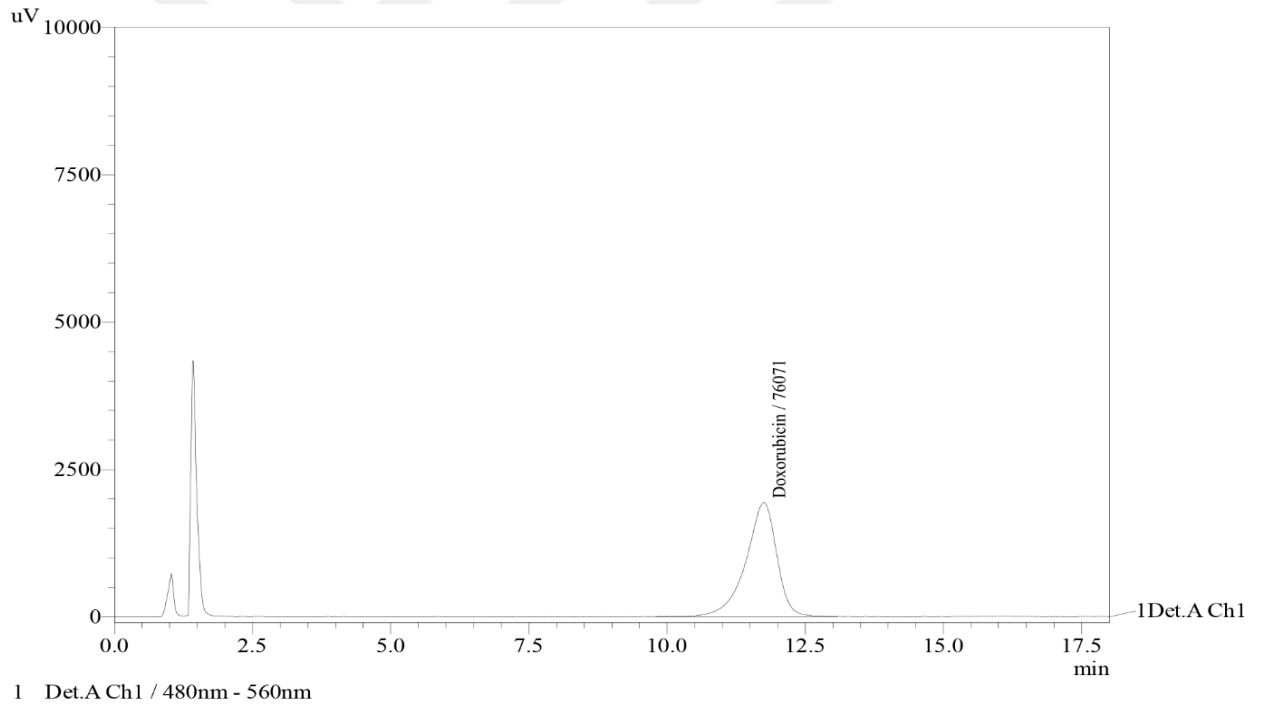
Seçicilik

Şekil 3.2’de verilmiş olan Kör doku numunesi ile Şekil 3.3’deki Doksorubisin standardına ait kromatogramların karşılaştırılması, Şekil 3.4’de verilmiş olup Doksorubisine ait alıkonma zamanı ile ilgili olarak herhangi bir sinyal gözlemlenmemiştir.



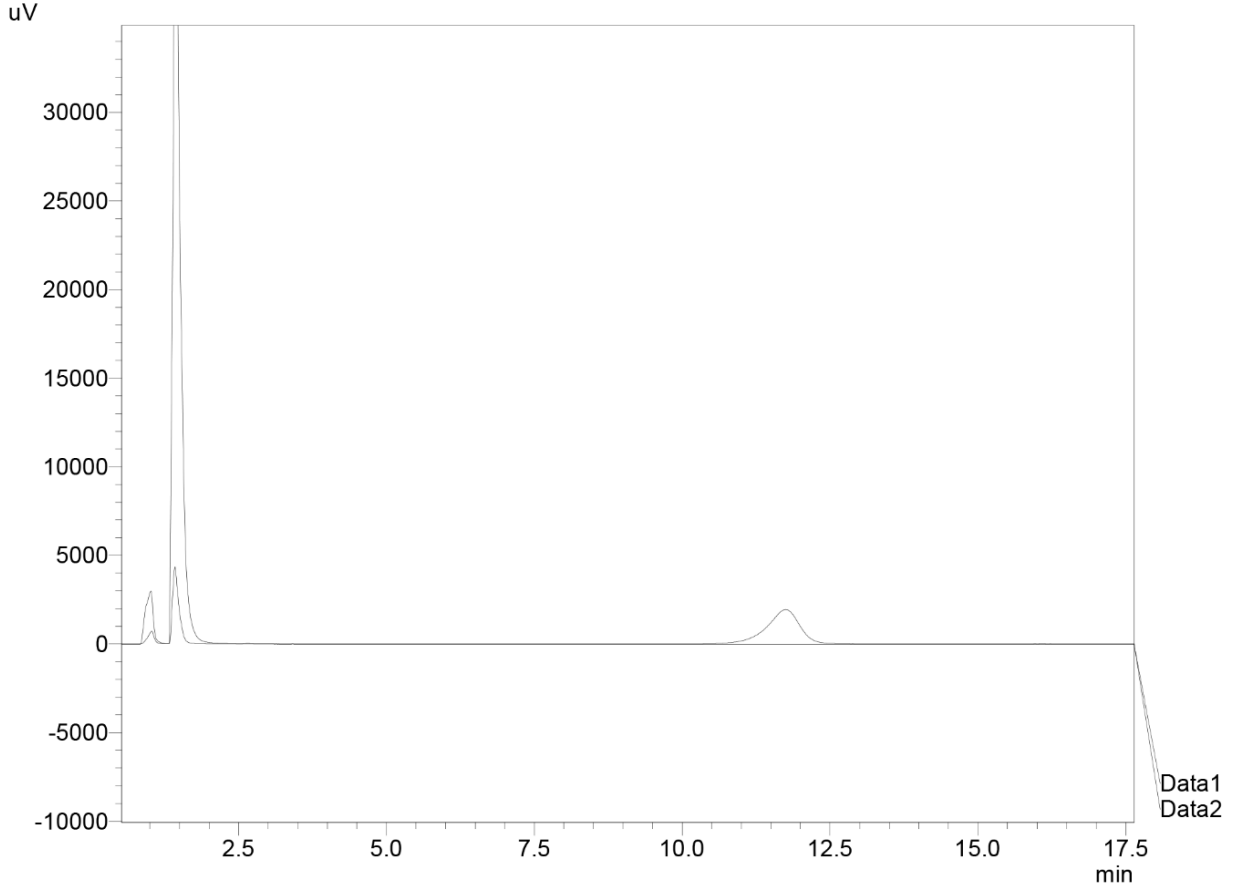
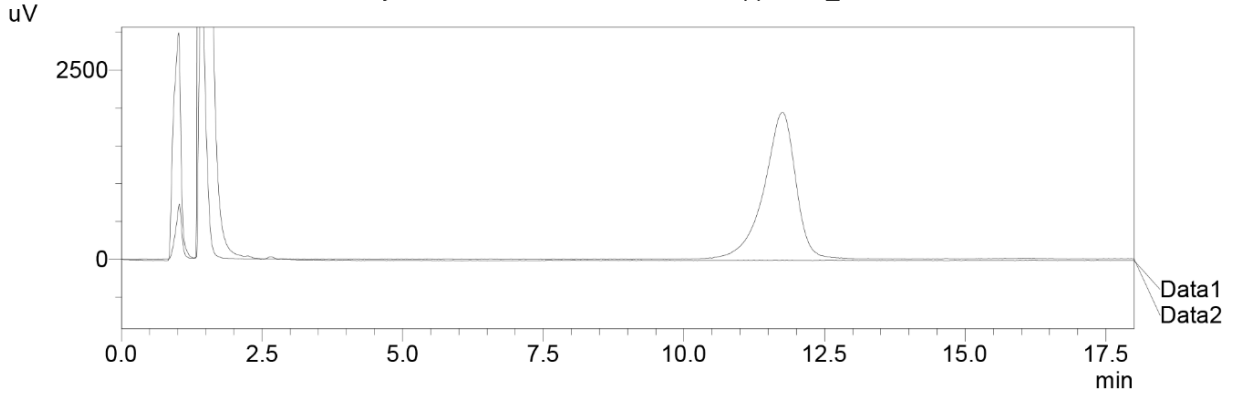
Quantitative Results				
Detector A				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Height
1	Doxorubicin	0.000	0	0

Şekil 3.2 Kör numuneye ait kromatogram.



Quantitative Results				
Detector A				
ID#	Name	Ret. Time	Area	Height
1	Doxorubicin	11.748	76071	1937

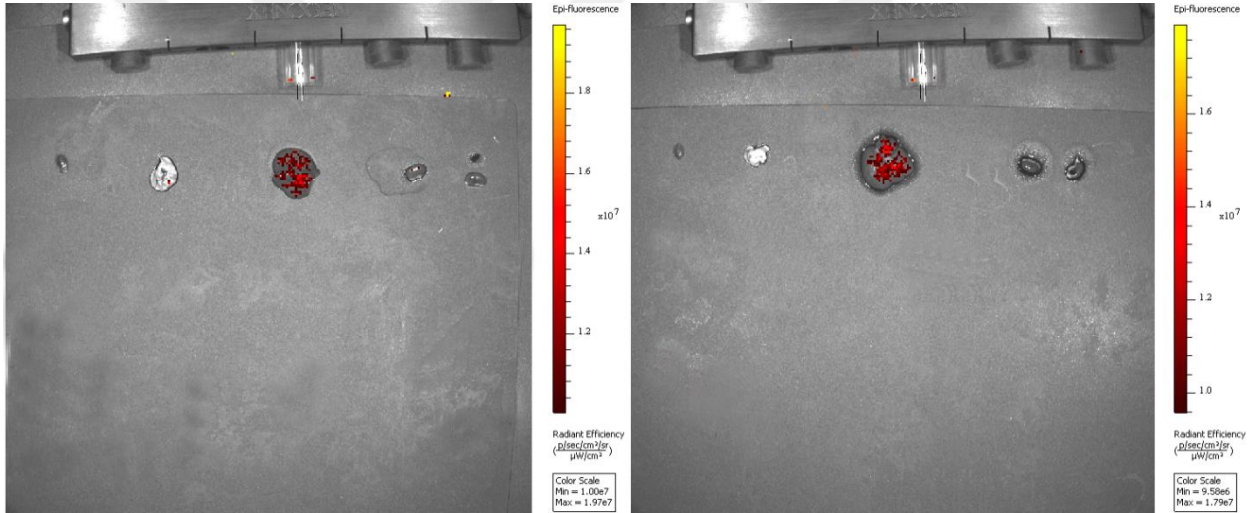
Şekil 3.3 Doksorubisin standardına ait kromatogram.



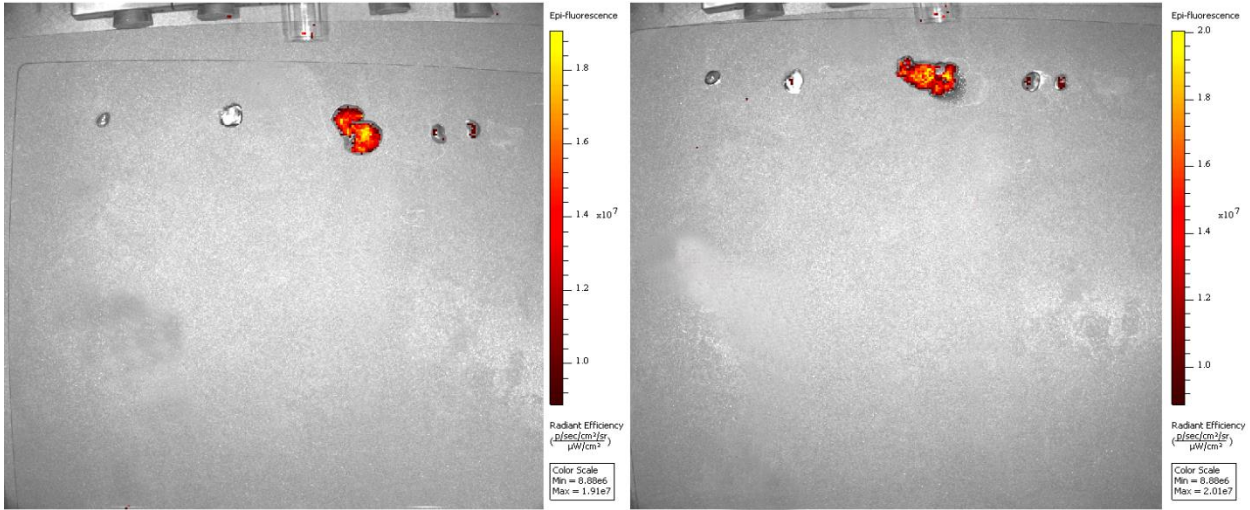
Şekil 3.4 Kör numune ile doksorubisin standartının kromatogramların karşılaştırılması.

3.2 Biyodağılım Çalışmaları

Sağlıklı CD1 fareler üzerinde gerçekleştirilen biyodağılım çalışmasında intravenöz yol kullanılarak 30 dk süresince 0,1 Tesla kuvvetinde neomidyum mıknatıs uygulanmıştır. Uygulama sonrasında 1. ve 3. saatin bitiminde kurbanıye edilen farelerden elde edilen böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer üzerinde ex vivo IVIS görüntülemesi gerçekleştirilmiştir. Toplanan organlara ilişkin ex-vivo IVIS görüntüleri Şekil 3.5 ve 3.6 'de verilmekte olup, görüntülerde yer alan organlar soldan sağa kalp, akciğer, karaciğer, böbrek şeklindedir. Zamana bağılı olarak DANP formülasyonunu gözlemlemek üzere 1. ve 3. saatin bitiminde elde edilen IVIS görüntüleri karşılaştırıldığında, karaciğerde daha fazla biriktiğı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, değerlendirilmeye alınan saat dilimlerinde kalpte ve akciğerde ışına gözlemlenmemiş, ancak mıknatısın yoğun olarak tutulduğu karaciğer bölgesinde ışına gözlemlenmiştir.



Şekil 3.5 DANP formülasyonun i. v. yolla uygulama yapılan CD1 farelerin 1 saat sonunda kurbanıye edilmesini takiben çıkarılan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularının IVIS görüntüleri.



Şekil 3.6 DANP formülasyonun i. v. yolla uygulama yapılan CD1 farelerin 3 saat sonunda sakrifikasyonunu takiben çıkarılan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularının IVIS görüntüleri.

Lacava vd. yaptığı çalışmada, dişi İsviçre farelerinde manyetik rezonans kullanarak, dekstran kaplı manyetik nanopartiküllerin intravenöz enjeksiyonu sonrası biyolojik dağılımını ve kinetik eğilimini araştırmıştır. Enjeksiyon bitiminden 90 dakika sonra sakrifiye edilen farelerden kan örnekleri, beyin, kalp, böbrek, akciğer, karaciğer ve pankreas toplanmıştır. Yapılan inceleme sonucu toplanan organlardan beyin, kalp, böbrek, akciğer ve pankreas'ta herhangi bir manyetik rezonans sinyalinin alınamadığı görülmüştür. Karaciğer ve dalak'ta manyetik nanopartiküllerin kütlece %47'sinin tutulduğu belirlenmiştir. (Lacava et al. , 2002). Başka bir çalışma olarak; Jain vd. tarafından, erkek Sprague-Dawley sıçanlarına oleik asit ve Pluronic kaplı demir oksit MNP'lerinin intravenöz olarak gerçekleştirilmesine ilişkin uygulamaları incelenmiştir. Fareler intravenöz uygulama sonrasında belli sürelerde sakrifiye edilerek bazı organlar (beyin, dalak, böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer) alınmıştır. Alınan organlar üzerinde altı saat sonunda gerçekleştirilen analizlerde, en fazla nanopartiküllerin karaciğerde biriktiğinin gözlemlendiği görülmektedir. Karaciğere demir oksit nanopartiküllerin enjekte edilmesinden 3 hafta sonra demir seviyesi enjekte edilen dozun yaklaşık %50'sine tekabül ettiği tespit edilmiştir. Karaciğer dokusuna kıyasla böbrek dokusunda çok az manyetik nanopartikülün birikimine bağlı olarak düşük manyetizasyon varlığı gözlemlenmiştir (Jain, Reddy, Morales, Leslie-Pelecky, & Labhasetwar, 2008).

Bunun yanı sıra farelerden toplanan kan örneklerinde ve organlarda (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek) homojenizasyon işlemi yapılarak HPLC ile etkin madde analizleri gerçekleştirilmiş olup verilen ilacın biyodağılımı belirlenmiştir. Tablo 3.6' da; HPLC analiz verilerine göre intravenöz uygulamanın 1. ve 3. saat sonundaki doksorubisin birikimlerinin

sırasıyla karaciğer, akciğer, kalp ve böbrek organlarına ilişkin % dağılım/mg verileri görülmektedir. Hesaplamalar her bir süre ve organa ait fare verilerinin ortalaması alınarak yapılmış olup tablo değerleri oluşturulmuştur. İntravenöz uygulamanın gerçekleştirilmesinden 1 saat sonra doksorubisinin karaciğerdeki dağılım seviyesinin %59,92 dağılım/mg organ olarak gözlemlendiği, akciğerdeki oranın %17,89, böbrekte %16,95 ve kalpte %5,25 değerlerinde olduğu görülmüştür. 3 saat sonundaki doksorubisinin dağılımı incelendiğinde karaciğerde %40,45'e düştüğü ve diğer organlarda ise dağılımının arttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak böbrek'te %27,98, akciğer'de %18,87 ve kalp'te %12,70 dağılım/mg organ doksorubisin dağılımı görülmektedir.

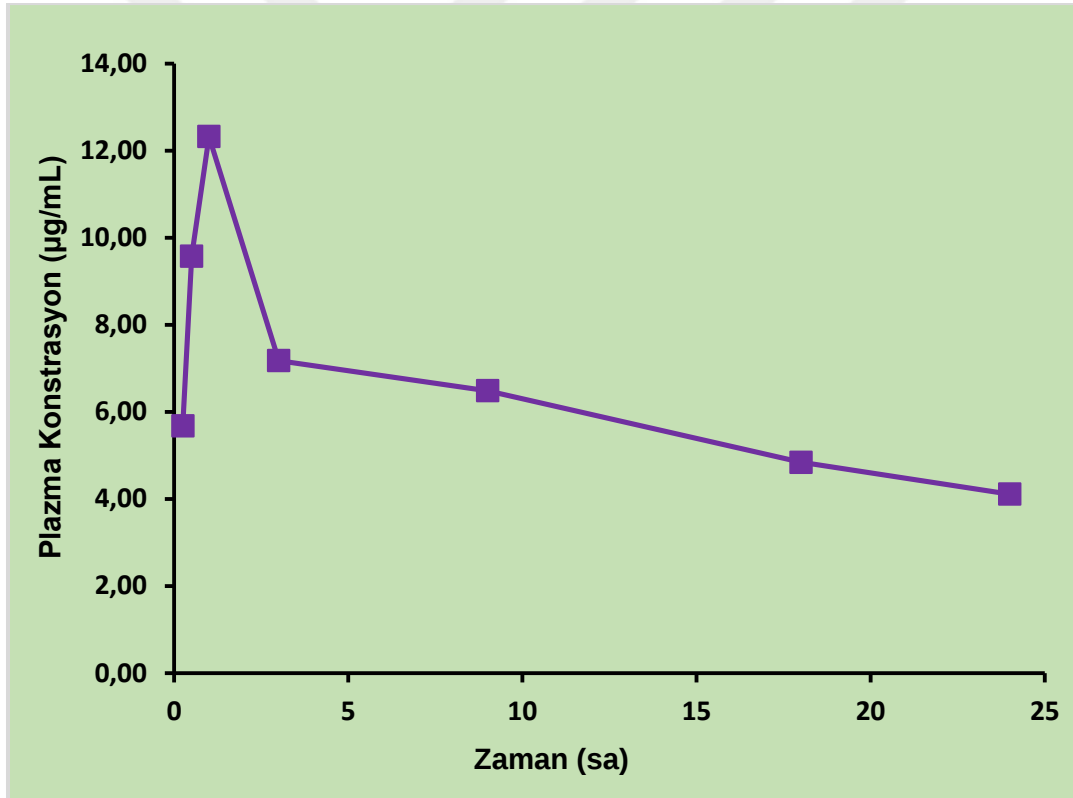
Tablo 3.6 İntravenöz uygulama sonrasında doksorubisinin 1 ve 3 saat sonunda organlarda biyodağılımı (%dağılım/mg organ).

Organlar	1 saat sonunda %dağılım/mg	3 saat sonunda %dağılım/mg
Karaciğer	59,92	40,45
Akciğer	17,89	18,87
Kalp	5,25	12,70
Böbrek	16,95	27,98

Niu vd. (2014) gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, Dox ile birleştirilmiş polilaktik-koglikolik asit (PLGA) nanopartikülleri hazırlayarak yüzeyini ayrı ayrı aside duyarlı PEG ve mannoz ile kaplamışlardır. B16-F10 hücrelerini subkutan olarak C57BL/6 farelere enjekte ederek tümör modeli oluşturduktan sonra bu fareler üzerinde biyodağılım çalışması yapılmıştır. Gerçekleştirilen biyodağılım çalışması sonucunda böbrek, akciğer , karaciğer ve dalakta özellikle yüzeyi mannoz kaplı Dox içeren nanopartiküllerde yüksek miktarda Dox birikimi gözlemlenmiştir (Niu et al. , 2014). Feng vd. tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, mezo gözenekli silika nanopartiküllere doksorubisin yüklenerek sıçanlar üzerinde biyodağılım çalışması yapılmıştır. Sıçanlar, nanopartikül intravenöz olarak verildikten 2 saat sonra kurban edilmektedir. Gerçekleştirilen etkin madde analizi sonucunda Dox birikiminin organlardan en çok karaciğerde olduğu gözlemlenmiş olup, ardından doksorubisinin sırasıyla böbrek, kalp ve akciğerde biriktiği gözlemlenmiştir (Feng et al. , 2014).

3.3 Farmakokinetik Çalışmaları

Belirli zaman dilimlerinde (15 dk, 30 dk, 1 sa, 3 sa, 9 sa, 18 sa ve 24 sa) DANP formülasyonunun intravenöz yol ile uygulandıktan sonra plazma örnekleri toplanmıştır. Toplanan plazma örneklerinde doksorubisin tayini için HPLC cihazı kullanılarak ilaçların zamana bağlı plazma konsantrasyonları belirlenmiştir. Şekil 3.7 'de Doksorubisinin intravenöz uygulaması sonrasında zamana bağlı plazma konsantrasyonu verilmektedir. Phoenix WINNONLIN 7. 0 (Pharsight, USA) programı ile kan örneklerinden elde edilen sonuçlara ilişkin nonkompartmental farmakokinetik değerlendirilmiştir. İntravenöz uygulaması sonrasında, doksorubisinin plazmaya karşı elde edilen konsantrasyon grafikleri, yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), klirens (Cl_{F_obs}) ve dağılım hacmi (Vz_f_obs) gibi parametrelerine yönelik sonuçlar Tablo 3.7 ve 3.8 'de verilmiştir.



Şekil 3.7 Doksorubisinin intravenöz uygulaması sonrasında zamana bağlı plazma konsantrasyonu.

Tablo 3.7 Dokсорubisinin intravenöz uygulamasına ait farmakokinetik parametreleri.

Lambda _z (1/hr)	t _{1/2} (hr)	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	Cmax _D (µg/mL/µg)	AUClast (hr*µg/mL)	AUCINF_obs (hr*µg/mL)
0.0306	22.633	1	12.33	0.4932	146.45	280.655

Tablo 3.8 Dokсорubisinin intravenöz uygulamasına ait farmakokinetik parametrelerin devamı.

AUC_%Extrap_obs (%)	Vz_F_obs (mL)	Cl_F_obs (mL/hr)	AUMClast (hr*hr*µg/mL)	AUMCINF_obs (hr*hr*µg/mL)	MRTlast (hr)	MRTINF_obs (hr)
47.818509	2.909	0.0891	1491.112	9094.279	10.1818	32.404

İntravenöz uygulama sonrasında, toplanan idrar ve feçes örneklerinde zamana bağlı dokсорubisin konsantrasyonları HPLC ile tayin edilmiş olup Tablo 3.9 'da verilmiştir.

Tablo 3.9 İntravenöz uygulama sonrasında dokсорubisinin zamana bağlı idrar ve feçesteki miktarları (dox µg/ örnek mg).

Zaman (sa)	İdrar (dox µg/ örnek mg)	Feçes (dox µg/ örnek mg)
0,25	örnek toplanamadı	örnek toplanamadı
0,5	örnek toplanamadı	örnek toplanamadı
1	örnek toplanamadı	örnek toplanamadı
3	0,027	0,904
9	0,039	1,606
18	0,054	0,189
24	0,135	3,045

İlgili tabloda görüldüğü üzere idrar ve feçes örnekleri 15 dk, 30 dk ve 1. saatte toplanamamıştır. Dokсорubisin atılım oranları incelendiğinde; idrarda dox atılım oranının 24. saate kadar artarak devam etmekte olduğu, feçeste ise zamana bağlı dox atılımının, 18. saat haricinde arttığı ve 24. saatte maksimum atılımının gerçekleştiği görülmüştür.

Plazmadaki maksimum dokсорubisine ulaşma zamanı yani Tmax değeri, 1 saat olarak tespit edilmiştir. Bobde vd. yaptığı çalışmada, dokсорubisin yüklü ve yüzeyi PEG kaplı N-2hidroksipropil metakrilamit polimerik miseller hazırlanarak gerçekleştirdikleri ilaç taşıyıcı

sistemine ilişkin farmakokinetik parametreler incelendiğinde Tmax değerinin yine 1 saat olduğu görülmektedir (Bobde, Patel, Paul, Biswas, & Ghosh, 2021). Gerçekleştirilen çalışmada elde edilen Tmax değeri literatür ile uyumludur.

İntravenöz uygulama sonrası doksorubisinin yarılanma ömrü literatürde 20-48 saat olarak bildirilmiştir (Pfizer). Yapılan değerlendirmelerde intravenöz uygulama sonrasında DANP formülasyonunun, sistemik dolaşıma katılmasıyla vücudun tümüne dağılması gerçekleştiği için yarılanma ömrünün 22,63 saat olduğu gözlemlenirken, portal ven uygulamasında ise bu değerin 9,3 saat olduğu gözlemlenmiştir.



4 GENEL DEĞERLENDİRME

Biyodağılım çalışması için CD1 farelerden toplanan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularına ait olan IVİS görüntüleri karşılaştırıldığında zamana bağlı olarak DANP formülasyonunun karaciğerde daha fazla biriktiği gözlenmiştir. DANP formülasyonun i. v. yolla uygulama yapılan CD1 farelerin 1 ve 3 saat sonunda sakrifikasyonunu takiben çıkarılan kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularının IVİS görüntüleri karşılaştırıldığında ise yine yoğun olarak karaciğer dokusunda ışıma görülmüştür. Ayrıca toplanan organlarda ve kan örneklerinde homojenizasyon işlemi sonrası gerçekleştirilen HPLC ile yapılan analiz verilerine göre doksorubisin'in karaciğerde 1 saat sonunda en yüksek dağılım seviyesinde olduğu, 3 saat sonundaki dağılım incelendiğinde ise karaciğerdeki dağılımın düştüğü ve diğer organlardaki dağılımın ise arttığı görülmektedir.

Doksorubisin'in intravenöz uygulaması sonrasında zamana bağlı plazma konsantrasyonundaki maksimum Dox'a ulaşma zamanı Tmax 1 saat olarak bulunmuştur. Doksorubisin intravenöz uygulamasına ait farmakokinetik parametrelerinde yarılanma ömrünün 22,633 saat olarak tespit edilmiştir. İntravenöz uygulama sonrasında doksorubisinin zamana bağlı idrar ve feçesteki miktarları ise 24 saat'e kadar atılım oranının artarak devam ettiği yapılan HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Elde edilen tüm sonuçlar dikkate alındığında, karaciğer kanseri tedavisine yönelik geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemin sağlıklı fareler üzerinde karaciğerde birikme oranının yüksek olduğu görülmüştür. Hedefli ilaç taşıyıcı sistem tercih edilme ve kullanılma amacını desteklemiştir. Sonuç olarak karaciğer kanseri tedavisi için potansiyel olduğu düşünülmektedir. İleri deneylerin yapılması uygun olduğu düşünülmektedir. Biyodağılım ve Farmakokinetik çalışmalarımız değerlendirildiğinde bulunan sonuçların, Literatür bilgisi ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ak, G., Yilmaz, H., & Sanlier, S. H. (2014). Preparation of magnetically responsive albumin nanospheres and in vitro drug release studies. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 42(1), 18–26. <https://doi.org/10.3109/21691401.2013.768627>
- Ansari, M. O., Ahmad, M. F., Shadab, G. G. H. A., & Siddique, H. R. (2018). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles based cancer theranostics: A double edge sword to fight against cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 45(March), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.03.017>
- Arıbaş, B. K. (2009). Karaciğer Malign Tümörlerinde Perkütan Radyofrekans (RF) Ablasyon, 81–88.
- Aslanov, S. (2017). *Hepatosellüler Kanser Hastalarında Yaşam Süresi İle İlişkili Değişkenlerin Belirlenmesi*. Ege Üniversitesi.
- Atici, E. (2007). Tip tarihinde kanser ve lösemi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 22(4), 197–204.
- Aytekin, C., Firat, A., Boyvat, F., Muhteşem AĞILDERE, A., Boyacıoğlu, S., Üniversitesi Tıp Fakültesi, B., ... Gastroenteroloji Bilim Dalı, ve. (2002). Karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyofrekans ablasyon Radiofrequency ablation in the treatment of liver tumors. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 1(1), 36–40. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/agd/17941>
- Bae, J.-M., & Kim, E. H. (2000). Epstein-Barr virus-associated malignancies: Epidemiologic patterns and etiologic implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 34(1), 27–53. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(00\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(00)00046-9)
- Banerjee, S. S., Aher, N., Patil, R., & Khandare, J. (2012). Poly(ethylene glycol)-Prodrug Conjugates: Concept, Design, and Applications. *Journal of Drug Delivery*, 2012, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/103973>
- Baris, D., Karagas, M. R., Verrill, C., Johnson, A., Andrew, A. S., Marsit, C. J., ... Samanic, C. (2009). Control Study of Smoking and Bladder Cancer Risk: Emergent Patterns Over Time. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(22), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/jnci/jjp361>
- Batmaz, H. (2018). *Yetişkinler için beslenme bilgi düzeyi ölçeği geliştirilmesi ve*

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

geçerlik-güvenirlik çalışması. Yayımlanmamış doktora tezi). Marmara Üniversitesi, İstanbul. Marmara Üniversitesi.

- Birkbak, N. J., Kochupurakkal, B., Izarzugaza, J. M. G., Eklund, A. C., Li, Y., Liu, J., ... Wang, Z. C. (2013). Tumor mutation burden forecasts outcome in ovarian cancer with BRCA1 or BRCA2 mutations. *PLoS ONE*, 8(11), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080023>
- Bobde, Y., Patel, T., Paul, M., Biswas, S., & Ghosh, B. (2021). PEGylated N-(2 hydroxypropyl) methacrylamide polymeric micelles as nanocarriers for the delivery of doxorubicin in breast cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 204(April), 111833. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111833>
- Bruix, J., & Sherman, M. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*, 53(3), 1020–1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- Caldwell, S. H., Crespo, D. M., Kang, H. S., & Al-Osaimi, A. M. S. (2004). Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127(5), 97–103. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.021>
- Canefe, Kandemir;Duman, G. (1994). Selective Drug Delivery and Targeting. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 23(1), 53–63.
- Castelao, E. J., Yuan, J.-M., Skipper, P. L., Tannenbaum, S. R., Gago-Dominguez, M., Crowder, J. S., ... Yu, M. C. (2001). Gender-and Smoking Related Bladder Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(7), 538–545. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.7.538>
- Castro, E., & Eeles, R. (2012). The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 14(3), 409–414. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.150>
- Çevik, B. A., & Pirinçci, E. (2017). Beslenme ve Kanser. *Fırat Tıp Dergisi*, 22(1), 1–7.
- Chouhan, R., & Bajpai, A. K. (2009). Real time in vitro studies of doxorubicin release from PHEMA nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*, 7, 5. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-7-5>
- D’Souza, A. A., & Devarajan, P. V. (2015). Asialoglycoprotein receptor mediated hepatocyte targeting - Strategies and applications. *Journal of Controlled Release*,

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

203, 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.022>

Dağdeviren, K. (2006). *Radyoaktif işaretli manyetik partiküllerin manyetik alan ile yönlendirilmesi*. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Dağhoğlu, C. (2020). İnsan Kolon Kanseri Hücrelerine Karşı İnorganik Nanopartikül-Temelli İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Kullanılması: Partikül Büyüklüğünün Antikanser Aktivitesine Etkisi. *Journal of Polytechnic*, 23(1)(March 2019), 171–179. <https://doi.org/10.2339/politeknik.496351>

Danhier, F., Feron, O., & Préat, V. (2010). To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 148(2), 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.08.027>

Daşdağ, S. (2010). İyonlaştırıcı Radyasyonlar Ve Kansere. *Dicle Tıp Dergisi*, 37(2), 177–185. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2010.02>

Demir, F., Narin, F., Akgün, H., Üzümlü, K., Saraymen, R., Baykan, A., & Köklü, E. (2004). Dokсорubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksikite üzerine melatoninin etkisi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 47(4), 260–268.

Demirtas, H., & Şengel Türk, C. T. (2021). Gold nanoparticles and uses in cancer. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 45(1), 70–95. <https://doi.org/10.33483/jfpau.773430>

Derman, S., Kadriye, K., & Akdeste Mustafaeva, Z. (2013). Polymeric Nanoparticles. *Journal of Engineering and Natural Sciences, sigma* 31(212), 109–122.

DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., ... Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(6), 438–451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>

Diepgen, T. L., Fartasch, M., Drexler, H., & Schmitt, J. (2012). Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *British Journal of Dermatology*, 167(SUPPL. 2), 76–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11090.x>

DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2019). Type 1 Diabetes. *HHS*

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Public Access*, 176(3), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5).Type
- Ekinci, Ö. (2012). *Hepatosellüler karsinomlu hastaların etiyolojik ve klinik özellikleri ile tedaviye cevapları*. İstanbul Üniversitesi.
- El-Serag, H. B., Hampel, H., & Javadi, F. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(3), 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.007>
- Elmas, N., & Harman, M. (2015). Karaciğerin Benign Tümörleri. *Türk Radyoloji Derneği Seminerleri*, 3(3), 380–393. <https://doi.org/10.5152/trs.2015.304>
- Eray, E., & Balcı, M. K. (2005). Tip 2 Diyabet Tedavisi. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(2), 66–71.
- Erdem, S. S., Yılmaz, M., Yildirim, H., Mayda, A. S., Durak, A. A., & Şener, Ö. (2017). Düzce’de Yaşayanların Kanser ve Kanser Risk Faktörleri Hakkında Bilgi Düzeyi, 7(1), 1–10.
- Feng, W., Nie, W., He, C., Zhou, X., Chen, L., Qiu, K., ... Yin, Z. (2014). Effect of pH-responsive alginate/chitosan multilayers coating on delivery efficiency, cellular uptake and biodistribution of mesoporous silica nanoparticles based nanocarriers. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6(11), 8447–8460. <https://doi.org/10.1021/am501337s>
- Gallus, S., Bertuzzi, M., Tavani, A., Bosetti, C., Negri, E., La Vecchia, C., ... Trichopoulos, D. (2002). Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *British Journal of Cancer*, 87(9), 956–959. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600582>
- Gram, I. T., Braaten, T., Terry, P. D., Sasco, A. J., Adami, H. O., Lund, E., & Weiderpass, E. (2005). Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 14(1), 61–66.
- Gültekin, M., Özgül, N., Olcayto, E., & Tuncer, M. (2011). Kanser ve Kanser Risk Faktörleri Hakkında Türk Halkının Bilgi Düzeyinin Ölçülmesi ve Araştırılması. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 8(1), 57–61.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Gunay, Y., Guler, N., Akyildiz, M., Dayangac, M., Yaprak, O., Yuzer, Y., & Tokat, Y. (2013). Hepatocellular carcinoma and living donor liver transplantation; the factors associated with recurrence and survival of patients. A single center experience. *Gaziantep Medical Journal*, 19(3), 173. <https://doi.org/10.5455/gmj-30-2013-161>
- Güneş, A. (2016). *Folat Reseptör Hedefli Doksorubisin İçeren Eritrosit Veziküllerinin Over Kanserinde Kullanılabilirliğinin in vitro Koşullarda Araştırılması*. Ege Üniversitesi.
- Güran, Ş. (2005). Kanserden korunma. *Gulhane Medical Journal*, 47(4), 324–326.
- Hassan, M. M., Curley, S. A., Li, D., Kaseb, A., Davila, M., Abdalla, E. K., ... Vauthey, J. N. (2010). Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 116(8), 1938–1946. <https://doi.org/10.1002/cncr.24982>
- Hekim, M. (2015). Çocukluk Çağı Obezitesinin Önlenmesinde Fiziksel Aktivite ve Sporun Önemi. *Journal of International Social Research*, 8(37), 1102–1102. <https://doi.org/10.17719/jisr.20153710673>
- Hilton, J. L., Geisler, J. P., Rathe, J. A., Hattermann-Zogg, M. A., DeYoung, B., & Buller, R. E. (2002). Inactivation of BRCA1 and BRCA2 in Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(18), 6.
- Huo, Q., Zhang, N., & Yang, Q. (2012). Epstein-barr virus infection and sporadic breast cancer risk: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(2), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031656>
- Jain, T. K., Reddy, M. K., Morales, M. A., Leslie-Pelecky, D. L., & Labhasetwar, V. (2008). Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats. *Molecular Pharmaceutics*, 5(2), 316–327. <https://doi.org/10.1021/mp7001285>
- Jee, S. H., Ohrr, H., Woong Sull, J., & Samet, J. M. (2004). Cigarette Smoking, Alcohol Drinking, Hepatitis B, and Risk for Hepatocellular Carcinoma in Korea. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(24), 1851–1856. <https://doi.org/10.103/jnci/djh334>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Jee, S. H., Samet, J. M., Ohrr, H., Kim, J. H., & Kim, I. S. (2004). Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes and Control*, 15(4), 341–348. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000027481.48153.97>
- Kismet, E., Demirkaya, E., Yurttutan, N., Berberoğlu, S., Karademir, S., Aydın, H. İ., ... Köseoğlu, V. (2004). Doksorubisin Tedavisi Uygulanan Solid Tümörlü Çocuklarda Serum BNP Düzeyi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 46(1), 38–42.
- Kılıçkap, S., & Erdiş, E. (2013). Düşük frekanslı elektromanyetik alan,cep telefonları,baz istasyonları ve kanser riski. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 35, 311–317.
- Koh, W. P., Robien, K., Wang, R., Govindarajan, S., Yuan, J. M., & Yu, M. C. (2011). Smoking as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma: The Singapore Chinese Health Study. *British Journal of Cancer*, 105(9), 1430–1435. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.360>
- Kolly, P., Knöpfli, M., & Dufour, J. F. (2017). Effect of smoking on survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver International*, 37(11), 1682–1687. <https://doi.org/10.1111/liv.13466>
- Kuper, H., Tzonou, A., Kaklamani, E., Hsieh, C. C., Lagiou, P., Adami, H. O., ... Stuver, S. O. (2000). Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*, 85(4), 498–502. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000215\)85:4<498::AID-IJC9>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000215)85:4<498::AID-IJC9>3.0.CO;2-F)
- Kurozawa, Y., Ogimoto, I., Shibata, A., Nose, T., Yoshimura, T., Suzuki, H., ... Tamakoshi, A. (2005). Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *British Journal of Cancer*, 93(5), 607–610. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602737>
- Lacava, L. M., Lacava, Z. G. M., Azevedo, R. B., Chaves, S. B., Garcia, V. A. P., Silva, O., ... Morais, P. C. (2002). Use of magnetic resonance to study biodistribution of dextran-coated magnetic fluid intravenously administered in mice. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252(1-3 SPEC. ISS.), 367–369. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(02\)00654-6](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(02)00654-6)
- Lao, J., Madani, J., Puértolas, T., Álvarez, M., Hernández, A., Pazo-Cid, R., ... Antón Torres, A. (2013). Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Patients: A Review. *Journal of Drug Delivery*, 2013, 1–12.
<https://doi.org/10.1155/2013/456409>

Larsson, S. C., Orsini, N., & Wolk, A. (2006). Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(15), 1078–1087. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj301>

Le Bot, M. A., Bégué, J. M., Kernaleguen, D., Robert, J., Ratanasavanh, D., Airiau, J., ... Guillouzo, A. (1988). Different cytotoxicity and metabolism of doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, esorubicin and idarubicin in cultured human and rat hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*, 37(20), 3877–3887.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90069-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90069-X)

Marangoz, Ö., & Yavuz, O. (2020). Nano-ilaç taşıma sistemleri ve toksikolojik değerlendirmeleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(4), 509–526.

Montella, M., Polesel, J., La Vecchia, C., Dal Maso, L., Crispo, A., Crovatto, M., ... Franceschi, S. (2007). Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *International Journal of Cancer*, 120(7), 1555–1559.
<https://doi.org/10.1002/ijc.22509>

Moore, P. S., & Chang, Y. (2010). Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer*, 10(12), 878–889.
<https://doi.org/10.1002/ijc.22494>

Müller, I., Jenner, A., Bruchelt, G., Niethammer, D., & Halliwell, B. (1997). Effect of concentration on the cytotoxic mechanism of doxorubicin-apoptosis and oxidative DNA damage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 230(2), 254–257. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.5898>

Muthana, M., Kennerley, A. J., Hughes, R., Fagnano, E., Richardson, J., Paul, M., ... Lewis, C. (2015). Directing cell therapy to anatomic target sites in vivo with magnetic resonance targeting. *Nature Communications*, 6, 1–11.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9009>

Narayanan, D. L., Saladi, R. N., & Fox, J. L. (2010). Ultraviolet radiation and skin cancer. *International Journal of Dermatology*, 49(9), 978–986.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Nguyen, P. K., & Wu, J. C. (2011). Radiation exposure from imaging tests: Is there an increased cancer risk? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9(2), 177–183. <https://doi.org/10.1586/erc.10.184>
- Niu, M., Naguib, Y. W., Aldayel, A. M., Shi, Y. C., Hursting, S. D., Hersh, M. A., & Cui, Z. (2014). Biodistribution and in Vivo activities of tumor-associated macrophage-targeting nanoparticles incorporated with doxorubicin. *Molecular Pharmaceutics*, 11(12), 4425–4436. <https://doi.org/10.1021/mp500565q>
- Orazova, G., Karp, L., Yoo, K., Dossakhanov, A., Rakhimbekova, G., & Gaipov, A. (2015). Stomach cancer morbidity in the Republic of Kazakhstan: Trends and characteristics. *European Journal of General Medicine*, 12(4), 282–290.
- Öykü, E., Uyanıkgil, Ç., Salmanoğlu, D. S., Üniversitesi, E., Fakültesi, E., Teknoloji, F., ... Teknolojiler, B. (2020). Metalik nanopartiküllerin hedeflendirilmesi Targeting of metallic nanoparticles. *Derleme / Review Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*, 59(1), 71–81.
- Özbey, G., Dalaklıoğlu, S., Özdem, S., Tatlı, E., Erin, N., & Uzun, G. (2018). Erken Dönemdeki Doksorubisin- Fluoksetin Kardiyotoksitesinde Biyokimyasal Belirteçler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 16(1), 25–31.
- Rivankar, S. (2014). An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(4), 853–858. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.139267>
- Sadickson, A., Baeyens, P. F., Andriole, K. P., Prevedello, L. M., Nawfel, R. D., Hanson, R., & Khorasani, R. (2009). Recurrent CT, Cumulative Radiation Exposure, and Associated Radiation-induced Cancer Risks from CT of Adults. *Rsna Radiology*, 251(1), 1–14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2511081296>
- Saunders, D., Seidel, D., Allison, M., & Lyratzopoulos, G. (2010). Systematic review: The association between obesity and hepatocellular carcinoma - Epidemiological evidence. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 31(10), 1051–1063. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04271.x>
- Savoye, I., Olsen, C. M., Whiteman, D. C., Bijon, A., Wald, L., Dartois, L., ... Kvaskoff, M. (2018). Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *Journal of Epidemiology*, 28(1), 1–7.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Scully, R., & Puget, N. (2002). BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 84(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(01\)01359-1](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(01)01359-1)
- Şenel, F., & Çırakoğlu, B. (2003). Kanserle Savaş. *Tübitak*, 1–23.
- Shen, C., Zhao, C.-Y., Zhang, R., & Qiao, L. (2012). Obesity-related hepatocellular carcinoma: roles of risk factors altered in obesity. *Frontiers in Bioscience*, 17, 2356–2370. <https://doi.org/10.1109/epqu.2011.6128966>
- Shimazu, T., Tsubono, Y., Kuriyama, S., Ohmori, K., Koizumi, Y., Nishino, Y., ... Tsuji, I. (2005). Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: Pooled analysis of two prospective studies in Japan. *International Journal of Cancer*, 116(1), 150–154. <https://doi.org/10.1002/ijc.20989>
- Shimizu, M., Tanaka, T., & Moriwaki, H. (2013). Obesity and hepatocellular carcinoma: Targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. *Seminars in Immunopathology*, 35(2), 191–202. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0336-6>
- Siegel, A. B., Conner, K., Wang, S., Jacopson, J. S., Hersman, D. L., & Hidalgo, R. (2011). Smoking and hepatocellular carcinoma mortality. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 124–128. <https://doi.org/10.3892/et.2011.351>
- Smolińska, K., & Paluszkiewicz, P. (2010). Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science*, 6(4), 605–610. <https://doi.org/10.5114/aoms.2010.14475>
- Snigh, M. K., Das, B. K., Choudhary, S., Gupta, D., & Patil, U. K. (2018). Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological management, 106, 991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.095>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tanyel, F. C. (2016). Karaciğer tümörleri. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*, 30(5), 441–451. <https://doi.org/10.5222/JTAPS.2016.441>
- Taş, A. (2010). Hepatosellüler Karsinom Tanı ve Tedavisi. *Güncel Gastroenteroloji*, 14(3), 145–148.
- Taşkıran, E., Akar, H., Yıldırım, M., & Erbaş, O. (2016). Liver transplantation: indications, contraindications, rejection and long-term follow-up. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal*, 1(2), 59–66. <https://doi.org/10.5606/fng.transplantasyon.2016.011>
- Tayar, M., & Haşıl Korkmaz, N. (2007). *Beslenme & Sağlıklı Yaşam*. Nobel yayınları no:1228/Fen Bilimleri no: 61.
- Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011). Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and Genomics*, 21(7), 440–446. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32833ffb56>
- Timur, S. S. (2017). *Meme Kanseri Tedavisinde Aktif Hedeflendirme Amacıyla Kullanılmak Üzere Nano Boyutlu İlaç Taşıyıcı Sistemlerin (Nanofarmasötikler) Tasarımı, in vitro/in vivo Degerlendirilmesi*. Hacettepe Üniversitesi.
- Tüylek, Z. (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89–98.
- Tüzün, S., Çakır, M., Savaş, O. A., & Tatar, C. (2014). Hepatoselüler karsinom-karaciğer rezeksiyonları. *Haseki Tıp Bulteni*, (1), 1–9. <https://doi.org/10.4274/haseki.1999>
- Uçmak Vural, G., & Özer, Y. A. (2015). Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları. *Nükleer Tıp Seminerleri*, 2, 109–119. <https://doi.org/10.4274/nts.018>
- Ulusoylar, N. (2015). *Hepatosellüler Karsinom'da Tedavi Maliyeti ve Tedavi Yöntemlerinin Sağlık Üzerine Etkisi*. Başkent Üniversitesi.
- Uzunlumoğlu, Ö., Yurdaydın, C., Çetinkaya, H., Bozkaya, H., Şahin, T., Çolakoğlu, S., ... Ökten, A. (2001). Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in India.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Digestive Diseases and Sciences, 46, 1022–1028.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.155>

Venkitaraman, A. R. (2002). Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, 108(2), 171–182. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00615-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00615-3)

Venkitaraman, A. R. (2019). How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA Repair*, 81, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102668>

Wada, K., Oba, S., Tsuji, M., Tamura, T., Konishi, K., Goto, Y., ... Nagata, C. (2017). Meat consumption and colorectal cancer risk in japan:The Takayama study. *Cancer Science*, 108(5), 1065–1070. <https://doi.org/10.1111/cas.13217>

Wang, J. song, Wang, H. juan, & Qian, H. li. (2018). Biological effects of radiation on cancer cells. *Military Medical Research*, 5(20), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0167-4>

Wang, P., Kang, D., Cao, W., Wang, Y., & Liu, Z. (2011). Diabetes mellitus and risk of hepatocelular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(2), 109–122. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1291>

Watson, M., Holman, D. M., & Maguire-Eisen, M. (2016). Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *HHS Public Access*, 32(3), 241–254. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

Wie, G. A., Cho, Y. A., Kang, H. H., Ryu, K. A., Yoo, M. K., Kim, Y. A., ... Joung, H. (2014). Red meat consumption is associated with an increased overall cancer risk: A prospective cohort study in Korea. *British Journal of Nutrition*, 112(2), 238–247. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000683>

Wu, J., Yuan, J., Ye, B., Wu, Y., Xu, Z., Chen, J., & Chen, J. (2018). Dual-responsive core crosslinking glycopolymer-drug conjugates nanoparticles for precise hepatocarcinoma therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JUL), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00663>

Yalaki, S., Yalçın, M. S., & Zerman, A. (2018). Malignant Liver Mass, Retrospective evaluation of 127 patients. *Van Medical Journal*, 25(1), 17–21.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

<https://doi.org/10.5505/vtd.2018.36349>

- Yang, F., Teves, S. S., Kemp, C. J., & Henikoff, S. (2014). Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1845(1), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.12.002>
- Yasui, Y., Potter, J. D., Stanford, J. L., Rossing, M. A., Winget, M. D., Bronner, M., & Daling, J. (2001). Breast cancer risk and “delayed” primary Epstein-Barr virus infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 10(1), 9–16.
- Yerli, B. (2019). Hepatosellüler Karsinom Tanı Ve Tedavisi. *Bezelye Dergi*, 2–6.
- Yousef, S., Alsaab, H. O., Sau, S., & Iyer, A. K. (2018). Development of asialoglycoprotein receptor directed nanoparticles for selective delivery of curcumin derivative to hepatocellular carcinoma. *Heliyon*, 4(12), e01071. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01071>
- Yuksel, Y., & Aytakin, C. (2017). Results of radiofrequency ablation treatment in primary and metastatic liver cancer. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, 51(3), 225–233. <https://doi.org/10.5350/semb.20170608074448>

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmamda tez kapsamında ve diğer tüm sorunlarımızdaki sonsuz desteklerinden dolayı sayın hocam Prof. Dr. Şenay ŞANLIER'e, deney aşamaları dahil her türlü konudaki yardımlarından dolayı Ar. Gör. Dr. Güliz AK DEMİRÖZ ' e ve Doktora öğrencisi Tugba KARAKAYALI KAVRUK 'a, varlıklarıyla her zaman bana güç veren annem Sebiha ERYAKICI, göklerden beni izleyen babam Zeynel Abidin ERYAKICI ve kardeşlik duygusunu bana en güzel şekilde yaşatan kardeşim Cihan ERYAKICI'ya, tüm desteği için canım arkadaşım Derya ERSOY'a ve Son olarak araştırma sürecinde bana annelik duygusunun güzelliğini yaşatan, bakışlarında, gülüşlerinde hayat bulduğum, en değerlim kızım Lara İlke. Kızım olduğun için kendimi çok şanslı hissediyorum. İyi ki varsın annecim.

Bu çalışma TÜBİTAK 1001 proje kapsamında 119 S 496 no'lu proje tarafından desteklenmiştir, Çalışmama kattıkları tüm desteklerinden dolayı TÜBİTAK' a teşekkür ediyorum.

26 / 10 / 2022

İmzası

Bilge ERYAKICI

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :

Doğum Yeri ve Tarihi :

Yabancı Dili : İngilizce

İletişim (Telefon/e-posta) :

