

ANTİKANSER İLAÇLAR

(ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR)

Prof. Dr. MERAL TUNÇBİLEK

KANSER

- İnsanda kanseri tanımlayan en eski yazılı kayıtlar,
- 19. yüzyılda keşfedilen eski Mısır el yazmalarında,
- Edwin Smith ve George Ebers papirüslerinde ortaya çıkmıştır.
- Kanser, insanlığı tarih öncesi çağlardan beri etkilemesine karşın,
- Yaygınlığı son 50 yılda hızla yaşlanan nüfusla birlikte çevrede, tüketici ürünlerinde kanserojenlerin varlığıyla birlikte belirgin bir şekilde artmıştır.

- Kanser ekonomik açıdan hem çok hem daha az gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir
- Özellikle dünya nüfusunun % 82'nin bulunduğu az gelişmiş ülkelerde, nüfusun büyümesi ve yaşlanması nedeniyle dünya çapında artması beklenmektedir.
- Dünya genelinde az gelişmiş ülkelerde, kanser vakalarının görülme oranı % 57 iken kanser ölümlerinin oranı % 65'tir.

- Kanser, günümüzde dünya genelindeki en önemli sağlık problemleri ve ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre, 2018 yılında toplam kanser vaka sayısının 18.078.957 kanserden hayatını kaybeden toplam sayısının ise 9.555.027 olduğu görülmektedir.
- WHO'ye göre hem dünya çapında yüksek artış oranı ve eğilimi fazla olan iki kanser türü akciğer ve meme kanseri olarak gösterilmiştir.

•Bu iki kanser türünün dünya genelinde yıllara göre artış miktarları:

•Akciğer kanseri 2012 yılında 1.810.532 iken 2018 yılında 2.076.106 kişide görülmüştür. 2040 yılında ise bu rakam tahmini olarak 3.299.640 olacaktır.

•Meme kanseri 2012 yılında 1.655.589, 2018 yılında 2.069.792 olarak belirlenmiştir. 2040 yılında ise bu rakam tahmini olarak 2.778.850 beklenmektedir.

- Erkeklerde akciğer, kadınlarda göğüs kanseri, daha az gelişmiş ülkelerde ve dünyada en sık teşhis edilen ve ölüme en fazla neden olan kanserlerdir.
- Ancak daha gelişmiş ülkelerde prostat kanseri erkekler arasında en sık teşhis edilen kanserdir ve kadınlarda akciğer kanseri ölüme en fazla neden olan göğüs kanserini geçerek kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmuştur.

• **Dünyada diğer sık olarak teşhis edilen kanserler**

- Erkeklerde karaciğer, mide ve kolorektum,

- Kadınlarda mide, rahim ağzı ve kolorektum kanseri

- Daha gelişmiş ülkelerde erkeklerde mesane kanseri ve kadınlarda rahim kanserleri sıklıkla teşhis edilir.

- Az gelişmiş ülkelerde karaciğer ikinci ve mide kanseri üçüncü en sık teşhis edilen ve ölüme neden olan önde gelen kanser türleridir.

- **Kanser**, vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilecek geniş bir hastalık grubu için genel bir terimdir
- **Kanser**, kontrolsüz hücre çoğalması, hücre ölümünden kaçış ve hayati dokuların işlevini bozma kabiliyeti ile karakterize edilen bir grup hastalıktır
- **Kanser hücreleri** kan ve lenf sistemleriyle vücudun diğer bölgelerine yayılabilir

Kanser Hücresinin Özellikleri:

- Ölümsüz (immortal)
- Kontrolsüz ve sınırsız çoğalma
- Kan yolu ile uzak organlara giderek çoğalma ve koloni oluşturma
- İmmün denetimden kaçabilme

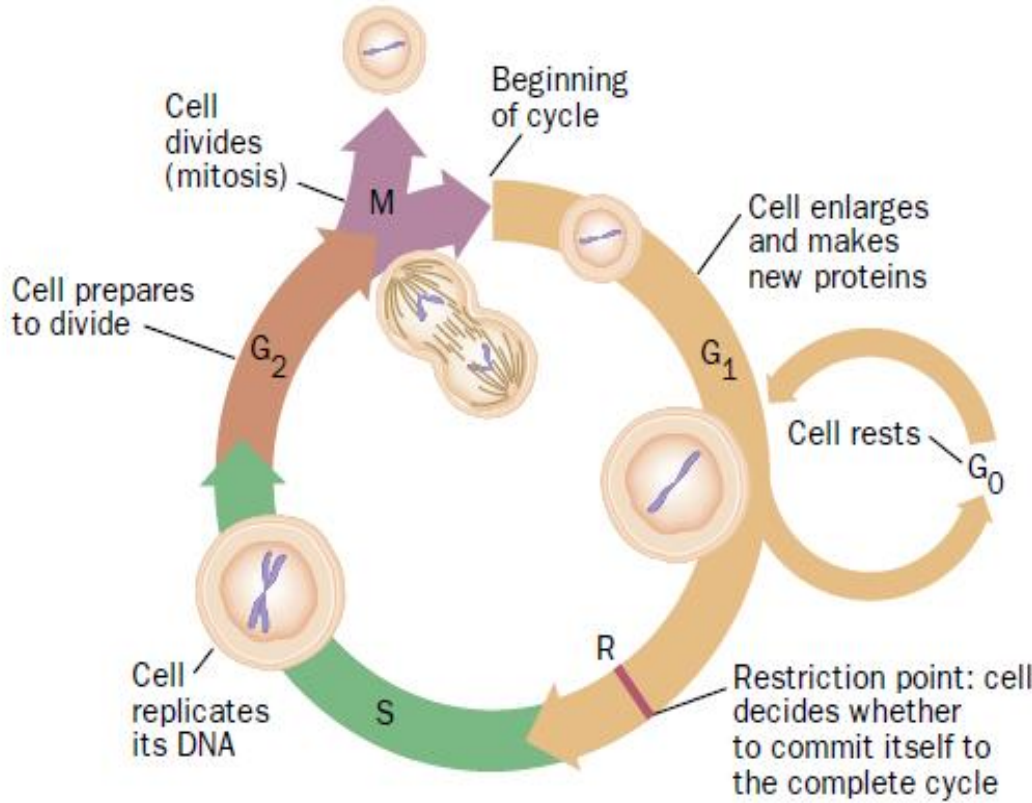
Kanser Nasıl Oluşur?

- Kanser, özellikle hücrelerin büyüme ve gelişmesi ile ilgili fonksiyonlarını kontrol eden genlerdeki değişiminin sebep olduğu **genetik bir hastalıktır**.
- Bazı çevresel maruziyetlerin neden olduğu DNA hasarı veya hücrelerin hatalı bölünmesi sonucu oluşan bu **genetik değişimler** insan hayatı boyunca meydana gelebilir

- Her ne kadar çevresel ve genetik olmayan faktörler tümör oluşumunda rol oynasa da kansere yatkın **genlerin mutasyonunun** kanser oluşumuna neden olduğu yaygın biçimde kabul edilmektedir
- **Protoonkojenler** hücre büyümesi gibi olayları teşvik ederler,
- **Tümör baskılayan genler** ise bunu inhibe ederler.
- Bu iki gen sınıfı kanserde görülen kontrolsüz hücre çoğalmasının fazla olmasından sorumludur.

- **Mutasyon** olduğunda **protoonkojenler** aşırı derecede çoğalmayı uyaran **karsinojenik onkojenlere** dönüşebilir.
- Mutasyon, protoonkogenlerin protein ya da aşırı aktif formda kodlanmış büyüme uyarıcı ürünü çok fazla vermesine neden olabilir.
- **Tümör baskılayıcı genler** ise bunun aksine mutasyonlar tarafından **inaktive edildiğinde kansere** katkı yaparlar.
- **Sonuç olarak** fonksiyonel baskılayıcı proteinlerin kaybıyla uygun olmayan büyümeyi önleme görevinden hücreyi yoksun bırakırlar. Diğer gen sınıflarının değiştirilmiş formları da malignite oluşturmaya katılabilir

- Normalde insan hücreleri büyür ve vücutta ihtiyaç olan yeni hücrelere bölünürler (Şekil 1).
- Hücreler yaşlandığında ve yıkıldığında ölür ve onların yerini başka hücreler alır.
- Kanser gelişiminde bu düzenli iş bozular, çok sayıda hücre meydana gelir ve ölmeleri gerekirken, onlara ihtiyaç yokken anormal, yaşlı ve hasarlı hücreler yaşamını sürdürürler.
- Bu ekstra hücreler durmadan bölünebilirler ve tümör olarak büyüme oluşturabilirler



Hücre siklusunun dönemleri

- Senteze hazırlık dönemi (G₁)
- DNA sentezi veya replikasyon dönemi (S dönemi)
- Mitoza hazırlık dönemi (G₂ dönemi)
- Mitoz dönemi (M dönemi)

Şekil 1. Hücre döngüsünün aşamaları (Weinberg, 1996).

Metastaz

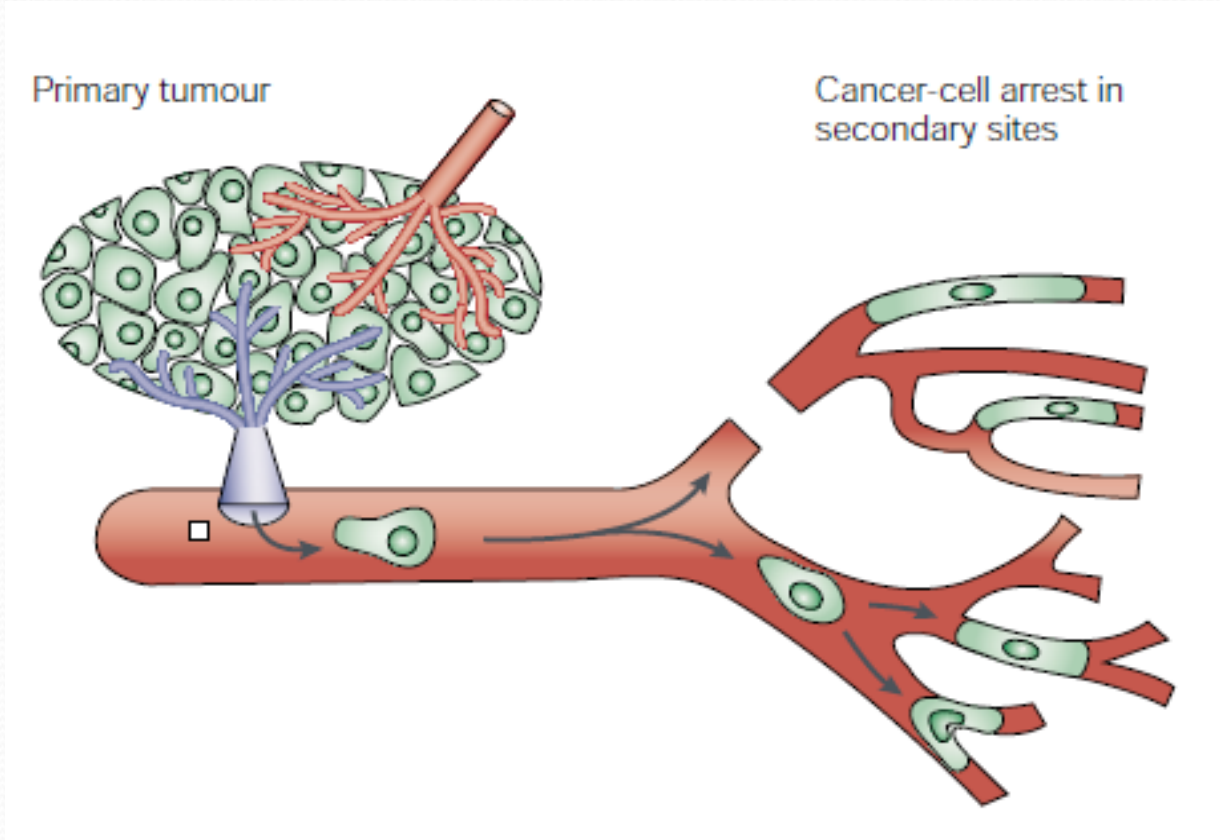
- Kanserin bu kadar ciddi olmasının temel nedeni, vücuda yayılabılme kabiliyetidir
- Kanser çok basamaklı bir süreçtir ve hücre bölünmesinin kontrol kaybı sonucunda meydana gelerek başlangıçta tümör oluşumuna yol açar ve bunu **metastatik yayılım** izler
- **Metastaz** kanser ölümlerinin yaklaşık % 90'dan sorumludur, ölüm ve hastalıkların birincil nedenidir

- **Metastazlar**, kanserin birincil bölgeden yayılmasını ve uzak organlarda yeni tümörlerin oluşmasını takiben ortaya çıkar.
- **Kanser erken bir aşamada tespit edildiğinde, yayılmadan önce, ameliyat veya lokal ışınla genellikle başarıyla tedavi edilebilir ve hasta iyileşir.**
- **Bununla birlikte, kanser metastatik hale geldikten sonra tespit edildiğinde, tedaviler çok daha az başarılı olur.**

- Ayrıca, ilk teşhisleri sırasında metastaz bulgusu olmayan birçok hastada metastazlar daha sonra saptanır.
- Bu metastazlar organa özgü yayılım gösterebilir
- Örneğin meme ve prostat kanseri sıklıkla kemikten metastaz yapar,
- Başarılı olduğu düşünülen birincil tedaviden yıllar sonra hatta on yıllar sonra ortaya çıkabilir

• **Metastaz**, birincil tümör hücrelerinin lokal damarlara interstisyum yoluyla lokalize invazyonunu, kan ve lenfatik damarlarla uzak bölgelere transferini, ekstrasvazasyonunu, yeni yerinde interstisyumuna göçünü ve sonuç olarak makroskopik tümörün büyümesini içeren karmaşık bir süreçtir (Şekil 2)

• **Metastaz süreci**, hücre adezyonu, proteoliz, göç ve anjiyojenez arasındaki karmaşık bir etkileşimi içerir



Şekil 2. Metastatik süreç (Chambers ve ark., 2002)

- Kanser hücrelerinin bölgede, yakınlardaki lenf nodlarına, dokulara veya organlara yayılmasına **metastatik kanser** denir.
- Birçok kanser tipi için, **evre IV kanser** de denir

Metastatik süreçteki basamaklar:

1. Lenfatik ve vaskülatür penetrasyonu
2. Bağışıklık gözetiminden kaçış; dolaşımdaki sağ kalım
3. Uzak organların kılcal yataklarında tutulma
4. Lenfatik veya kan damarı duvarının penetrasyonu; doku içine ekstravazasyon
5. Yeni yerleşim yerindeki metastaz yatağının büyümesi
6. Tümör vaskülarizasyonu

Kanser İçin Risk Faktörleri

- Genellikle bir insanda neden kanser geliştiği veya başkasında neden kanser gelişmediği tam olarak bilinmemektedir.
- Ancak araştırmalar, bazı risk faktörlerinin kişide kanser oluşturma olasılığını artırdığını göstermiştir

Bu risk faktörlerinden bazıları řu şekildedir:

- Sigara ve dumansız tütün dahil olmak üzere tütün kullanımı
- Kilolu veya obez olmak
- Düşük meyve ve sebze tüketimine sahip sağlıksız diyet

- Fiziksel aktivite eksikliđi
- Alkol kullanımı
- Cinsel yolla bulařan HPV (Human papilloma virus)
enfeksiyonu
- Hepatit veya diğer kanserojen enfeksiyonlar
- İyonize edici ve iyonize olmayan radyasyon
- Kentsel hava kirliliđi
- Katı yakıtların evde kullanımından kaynaklanan kapalı
duman

Kimyasal Karsinojenler

Hedef Organ

Akciğer

Ajan

Sigara, Arsenik, Asbest
Kömür tozu, Berilyum

Endüstri

Kola sanayi
Alüminyum Üretim
Kömür Madeni
Boya

Mide

Tuzda pişirilmiş etler
Lakerda, turşu, pastırma
Nitrozaminler

Konserve

Karaciğer

Aflatoxin, Alkol, Vinyl

Bayat Kuruyemiş

Kolon

Heterosiklik Aminler

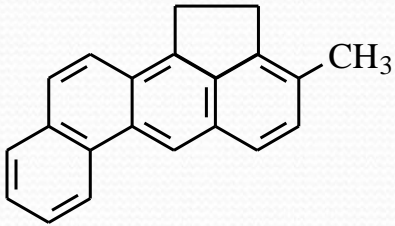
Kauçuk Sanayi

Kemik İliği

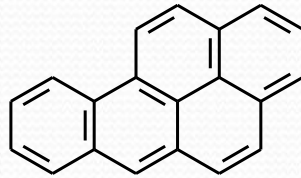
Benzen, Etilen Oksit

Kauçuk Sanayi

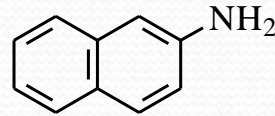
Kimyasal Karsinojenler



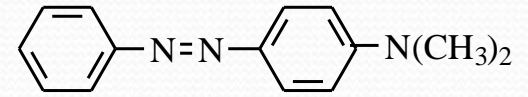
3- Metilkolantren



3,4- Benzpiren



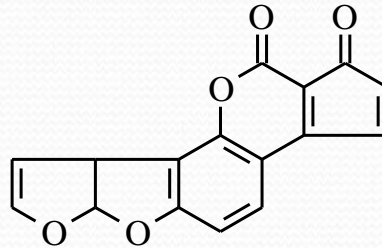
2- Naftilamin



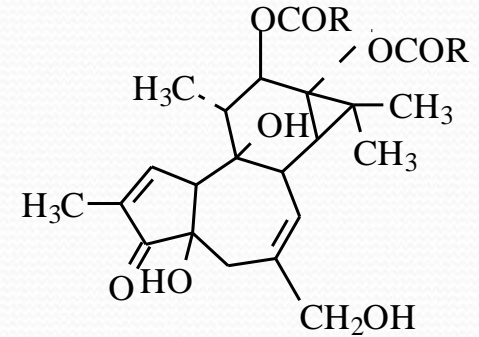
4- Dimetilaminoazobenzen



N-Metil-N-nitrozoüre



Aflotoksin B



Forbol diester

Kanserde Teşhis Yöntemleri

1. Görüntüleme (Radyoloji) Testleri

- Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması
- Manyetik rezonans görüntüleme taraması
- Meme MR (Manyetik Rezonans)
- X-ışınları ve diğer radyografik testler
- Mamografi
- Nükleer tıp taramaları
- Ultrason

2. Endoskopi

- Endoskopik ultrason

3. Biyopsi ve Sitoloji Testleri

- Teşhis veya tarama için sitoloji testleri kullanılabilir.
- Tarama testi sonucu pozitif çıkarsa genellikle bir tanı testi kullanılır.
- Sitoloji sonuçları kanseri gösterdiğinde, genellikle tedaviye başlanmadan önce emin olmak için **biyopsi** yapılır

Kanser Evreleri

- Evre, tümörün ne kadar büyük olduğu ve yayılmış olması gibi durumlara bakılarak kanserin derecesini göstermektedir.
- TNM (Tumor Node Metastasis) evreleme sistemi birçok kanser türü için kullanılır.
 - * T ana tümörün (primer tümör) büyüklüğü ve boyutu
 - * N, yakındaki kanserli lenf nodlarının sayısı
 - * M, kanser metastazı olup olmadığına işaret eder.

- Evreleme sistemleri aşağıdakiler hakkında bilgi içerir:

- Tümörün vücutta bulunduğu yer
- Hücre tipi (adenokarsinoma veya skuamöz hücreli karsinom gibi)
- Tümör boyutu
- Kanserin yakındaki lenf nodlarına yayılıp yayılmadığı
- Kanserin vücudun farklı bir bölümüne yayılıp yayılmadığı
- Tümör derecesini, tümörün büyüme ve yayılma olasılığı

- TNM sistemi, kanseri ayrıntılı olarak tarif etmeye yardımcı olur.
- Ancak, birçok kanser türü için, TNM daha az ayrıntılı 5 aşama şeklinde gruplanmıştır:

Evre 0	Anormal hücreler var, fakat yakındaki dokulara yayılmamaktadır. Ayrıca Carcinoma in situ (CIS) denir. CIS kanser değildir, ancak kansere dönüşebilir.
Evre I, Evre II ve Evre III	Kanser var. Sayı ne kadar yüksekse, kanser tümörü o kadar büyük olur ve yakındaki dokulara o kadar çok yayılır.
Evre IV	Kanser vücudun uzak kısımlarına yayılmıştır.

Kanserde Tedavi Yöntemleri

1. Kanserde Geleneksel Tedavi Yöntemleri

- Cerrahi operasyon
- Kemoterapi
- Radyasyon tedavisi
- Hedefleme
- İmmünoterapi

Diğer Yöntem ve Teknikler

- Kök hücre nakli
- Isı tedavisi
- Fotodinamik terapi
- Kan transfüzyonu ve bağışı
- Kanser tedavisinde lazer

Kanser Kemoterapisi

Kanser kemoterapisi, klinik uygulamalara göre iki grupta toplanır

Küratif tedavi: Hastalığı iyileştirmek üzere yapılan uygulamalardır

Palyatif tedavi: Sadece hastalığın kötüleşmesini önlemeye yönelik olup, daha kaliteli bir yaşamın devamını hedefler

Kemoterapi iki şekilde uygulanabilir:

•**Adjuvant kemoterapi:** Cerrahi müdahale veya ışın tedavisinden sonra oluşabilecek mikro metastazı önlemek üzere uygulanır.

•**Neoadjuvant kemoterapi:** Tümörün ameliyat öncesi agresifliğini ve aşırı metastaz eğilimini kontrol etmek üzere uygulanır

Kemoterapide **farmasötik uygulama** iki şekilde olmaktadır:

- Sistemik tedavi
- Rasyonel damar içi perfüzyon tedavisi

Hücre siklusunun dönemleri

- Senteze hazırlık dönemi (G_1)
- DNA sentezi veya replikasyon dönemi (S dönemi)
- Mitoza hazırlık dönemi (G_2 dönemi)
- Mitoz dönemi (M dönemi)

Alkilleyici ajanlar ise bütün fazlara etkili olup faz **nonspesifik ilaçlardır.**

POLİKEMOTERAPİ

- Kombinasyon tedavisinin iki avantajı vardır:
- Direnç gelişiminin önlenmesi
- Toksikite riskine ulaşmadan terapötik indeksin yükseltilmesidir.

Bu tip kombinasyonlara klinikte kemoterapi şeması denir.

Bu sistemle lenfositler lösemilerin iyileştirilmesi (Tek bir ilaç tüm lösemi hücrelerini öldürmekte yetersiz kalacağı için sıklıkla değişik etki mekanizmaları olan sitotoksik ilaçlar birlikte kullanılır (polikemoterapi, kombinasyon tedavisi) ve birçok kanser türünün uzun süreli remisyonu sağlanmıştır. Bu sisteme polikemoterapi denir.

SINIFLANDIRMA

Günümüzde kliniğe girmiş ilaç ve ilaç grupları etkilerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

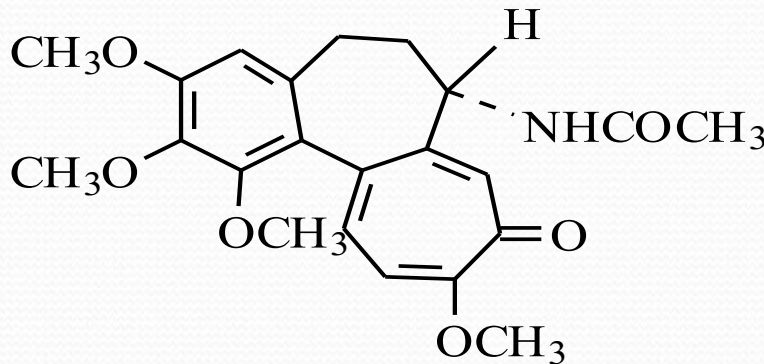
- Mitoz inhibitörleri
- Alkilleyici bileşikler
- Antimetabolitler
- Sitostatik antibiyotikler
- Hormon ve hormon antagonistleri
- Diğer sitostatikler
- Radyoaktif izotoplar
- İnterferon
- Tirozin kinaz inhibitörleri

Mitoz inhibitörleri

Bu grup içinde doğal kaynaklı bazı alkoloitleri yer alır. Kolşisin ve vinka alkoloitleri, hücrenin metafazında hücre çekirdeğinin bölünme fazına etki gösterirler.

Kolşisin

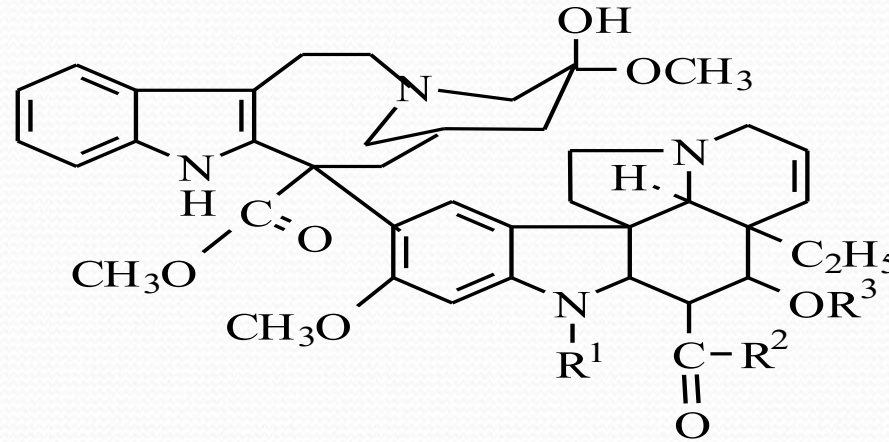
Colchicum autumnale'den ekstraksiyonla elde edilen ve trisiklik yapıda **asetilamino** grubu taşıyan **keton** yapısındadır. Yapısında benzen halkasına kondanse bir doymuş bir doymamış iki **sikloheptan halkası** taşır.



Vinka alkaloitleri

Catarantus roseus, *Vinka minor* ve *Vinka rosea* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından ekstraksiyonu ile *vinblastin*, *vinkristin* alkaloitleri elde edilmektedir.

Vinblastinden kısmi sentez ile daha etkili ve az toksik bileşik olan *vindesin* elde edilmiştir. Vinka alkaloitleri, makro moleküllü **indol alkaloitleri** grubu içindedir.



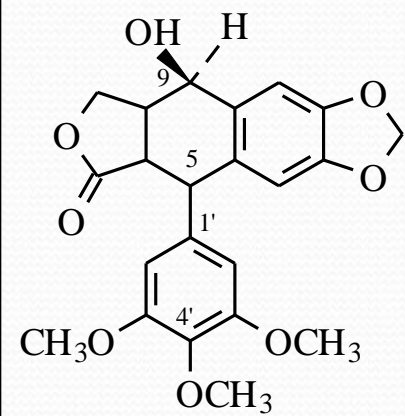
	R¹	R²	R³
Vinblastin	-CH ₃	-OCH ₃	-COCH ₃
Vinkristin	-CHO	-OCH ₃	-COCH ₃
Vindesin	-CH ₃	-NH ₂	-H

Metafazdaki hücre bölünmesine etki göstererek mitozu ve dolayısıyla DNA ve RNA sentezini inhibe ederler.

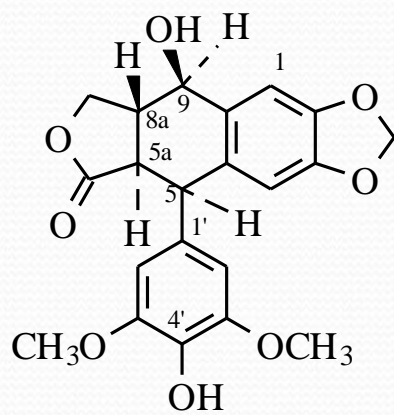
Vinblastin ve **vindesin** morbus hudgkin'de kullanılır. Diğer lenfomalarda da yararlanır. AIDS vakalarında ve kaposisarkomda da kullanılır. Daha toksik olan **vinkristin**, akut lenfatik lösemide, lenfoma, melenoma ve meme kanserlerinde kısa süreli tedavilerde kullanılır.

Podofilotoksin ve türevleri

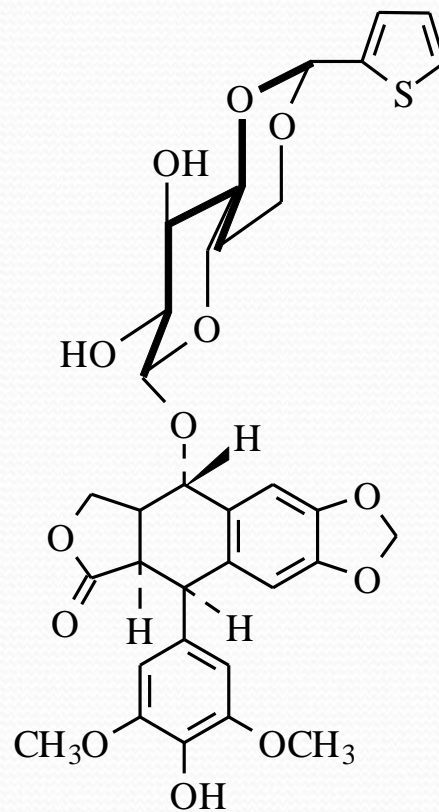
Podophyllum türlerinin rizomlarından elde edilen glikozitlerdir. Kolşisin ve vinka alkaloidleri gibi mitoz inhibitör özellik gösterirler. Tek dezavantajları aşırı toksik olmalarıdır.



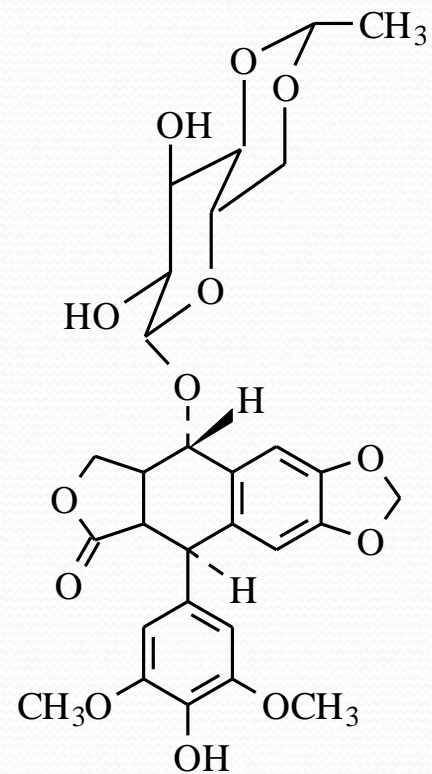
Podofilotoksin



4'-Demetil-9-epi-podofilotoksin
(5R, 5aR, 8aR, 9S enansiyomer)



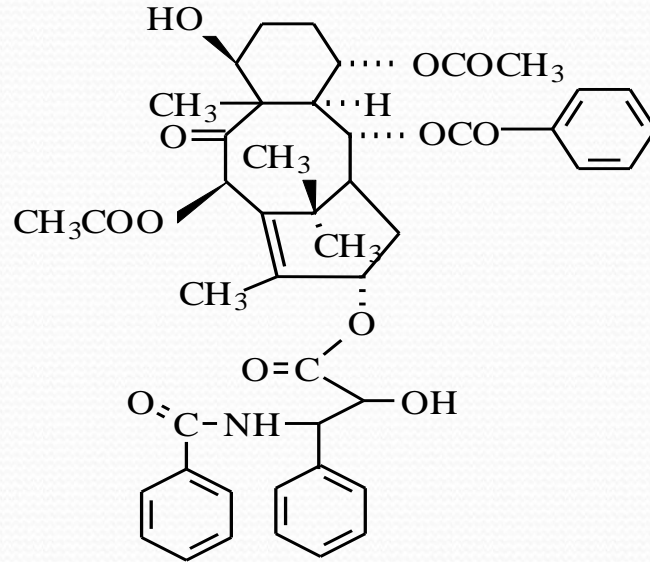
Teniposid



Etoposid

Taksanlar

Çeşitli *Laxus brevifolio* (Taxaceae) (porsuk ağacı) türlerinden izole edilen taksan temel yapısına sahip bileşiklerdir. Bu grup bileşiklerden özellikle solit tümörlerde mitoz inhibitörü olarak tek kullanılan bileşik **paklitaksel (Taksol)** dir. Bu bileşik *Taxus brevifolia*'nın kabuklarında bulunur ve ekstraksiyonla tüketilerek elde edilir. Ancak tedavi için bu yol ile üretim yeterli olmadığı için kuzey yarı kürede bulunan *Taxus baccata*'dan elde edilen **Buccatin-III**'ten **yarı sentetik** olarak elde edilmektedir.



Paklitaksel (Taksol)

Genellikle G_2 -fazına etki göstererek mitozu inhibe eder. Tedavide direnç gelişmesi gözlenmektedir. Bu oluşum P170-glikoprotein oluşumuna dayanır.

Taksol alındıktan sonra % 90 oranında plazma proteinine bağlanır. Ancak % 2-10'u idrarda değişmeden atılır. Yarılanma ömrü 6-13 saattir.

Meme karsinomlarında metastaz olmuş hastalarda kullanılmaktadır. Hastaların %30'unda uzun süreli remisyon (hastalık belirtilerinin kaybolması) gözlenmektedir.

Genellikle hastaya i.v. infüzyonla 175 mg/m^2 verilir. Üç hafta sonra ikinci doz yapılır. Hastada hızlı reaksiyon görülebilir. Bunun için tedavi öncesi deksametazon, H_1 ve H_2 antihistaminikler verilerek hasta taksol kemoterapisine hazırlanır. Geç reaksiyon olarak beklenen yan etkiler kısmen azdır. Kısa süreli kemik iliği supresyonu ve periferik nöropati gibi hafif seyreden yan etkiler görülür.

ALKİLLEYİCİ BİLEŞİKLER

Nükleik asitleri alkilleyerek, etkilerini gösterirler, seçici deęillerdir.

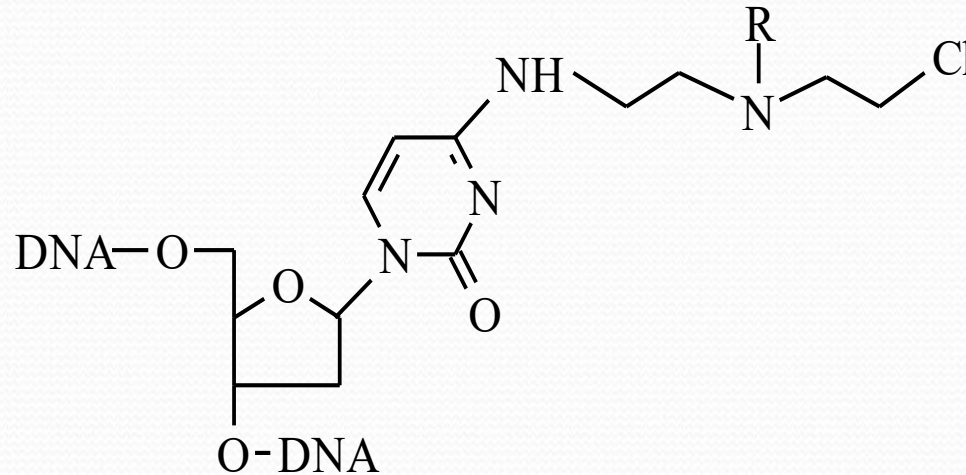
Biyolojik ortamda oluŐturdukları **karbokasyon, protein nükleofilleri** ile veya **deoksiribonükleik asitlerin guanin elektrofile** bağlanarak DNA değişimine neden olur, ya da çapraz bağlanmayı gerçekleştirir. Böylece nükleik asitin reduplikasyonunu önleyerek **hücre bölünmesini inhibe eder**.

İyonize ışınların etkisini artırdıkları için bu bileşiklere **radymimetikler** de denir. Tıpkı iyonize ışınlarda olduğu gibi alkilleyici ajanlar bir taraftan tümör inhibisyonu yaparken diğer taraftan normal hücrede kanserojen özellik gösterirler.

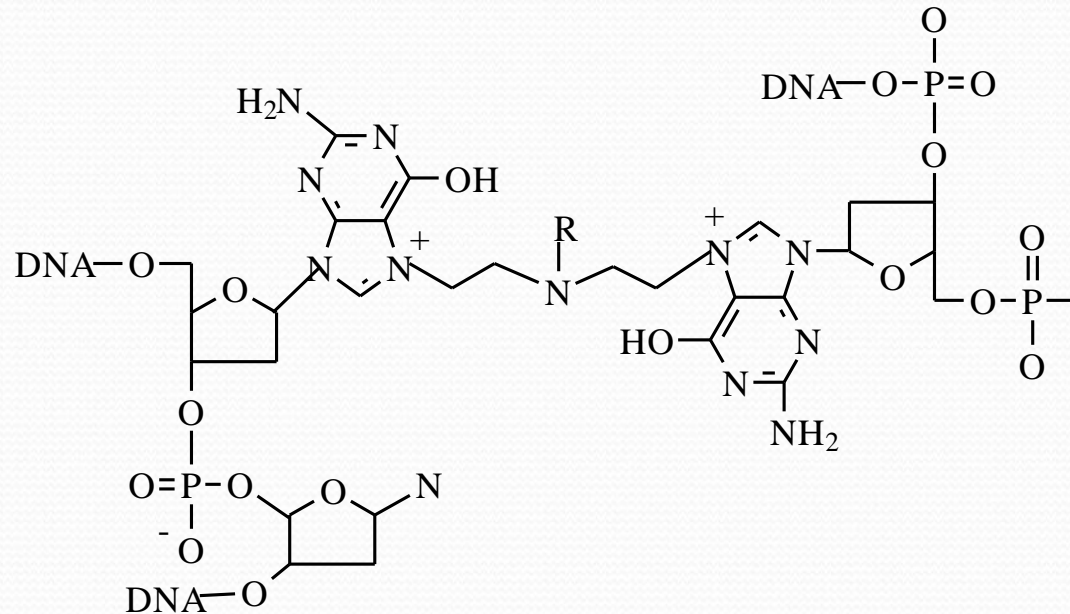
Pirimidin ve pürin bazlarından oluşan biyopolimerlerin alkilasyon olasılıkları

Alkilleyici ajanlarda oluşan imonyum (aziridinyum), nükleofillerle aşağıdaki gibi reaksiyona girer:

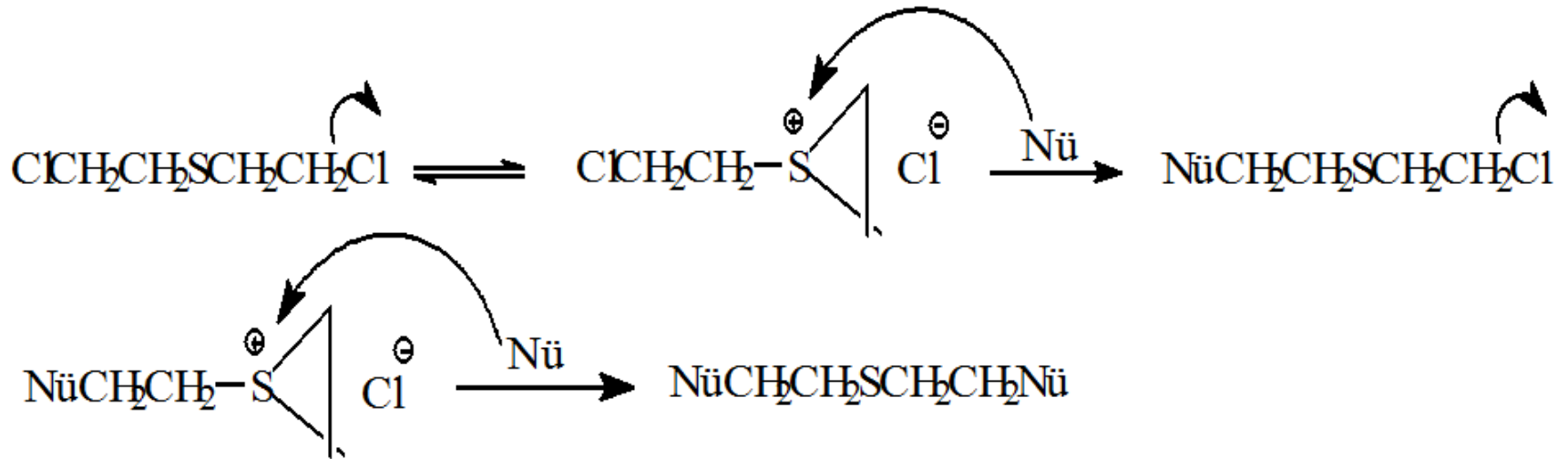
- **DNA-sitidin ile etkileşim:** DNA daki sitidin monomerinde bulunan pirimidine bağlı serbest amin grubu alkillenir. Di(2-kloroetil)aminin stidin grubunun bağlanması aşağıda gösterilmiştir.



- DNA da guanin ile etkileşim: DNA daki guanin monomerlerinde imidazol üzerindeki 7 numaralı konumdan etkileşim olur.



1. ve 2. Dünya savaşında harp gazı olarak kullanılan **di-(2-kloroetil)tiyoeterin (lost)** sitostatik bileşik olduğu saptanmıştır. Bu bileşğin dipolü üçlü bir tiyoepoksit vererek biyonükleofillerle kolayca reaksiyona girdiği saptanmıştır.



Kimyasal yapılarına göre bu grup bileşikler yedi gruba ayrılarak incelenebilirler:

1. Azotlu di(2-kloroetil) türevleri
2. Etilenimin türevleri
3. Alkil sülfonatlar
4. N-Nitrozoüre türevleri
5. Karbazin grubu bileşikler
6. Platin kompleksleri
7. Diğer organometal bileşikler

1. Azotlu Di(2-kloroetil) türevleri

Di(kloroetil)sülfit (Lost) sinonimiyle bilinen ve I. Dünya savaşında harp gazı olarak kullanılan bileşiktir. Azotlu di(2-kloroetil) bileşikleri de “nitrojen mustard” olarak tanımlanırlar.



Hardal gazı



Azotlu mustard

Bu grup bileşiklerden günümüzde kanser kemoterapisinde kullanılan bileşikler aşağıda Tablo'da gösterilmiştir.

Azotlu di-(2-kloroetil) türevi alkilleyiciler

Bileşik

Siklofosfamid

2-[Bis-(2-kloroetil)amino]-
tetrahidro-2H-[1,3,2]
oksazofosforin-2-oksit

Trofosfamid

2-[Bis-(2-kloroetil)amino]-3-(2-
kloroetil)-tetrahidro-2H-
[1,3,2]oksazofosforin-2-oksit

İfosfamid

2-[(2-kloroetil)amino]-3-(2-
kloroetil)-tetrahidro-2H-[1,3,2]-
oksazofosforin-2-oksit

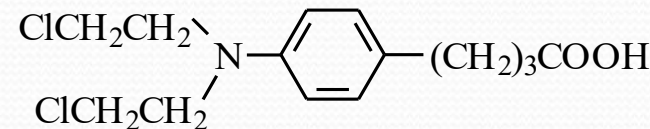
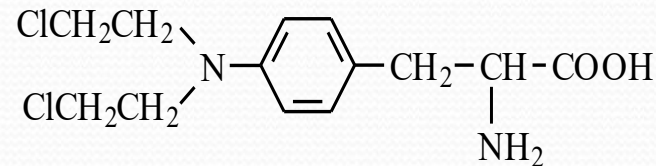
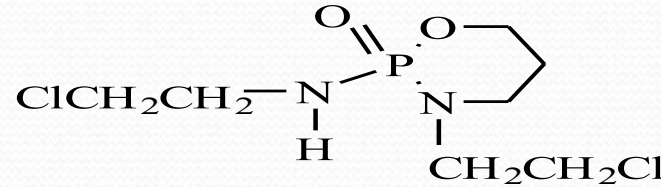
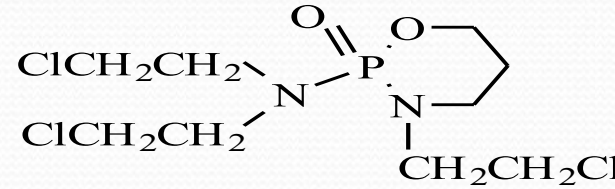
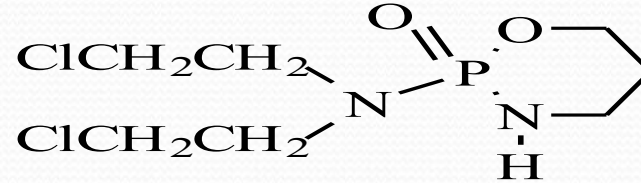
Melfalan

3-[4-Bis-(2-kloroetil)amino]fenil-2-
aminopropiyonik asit

Klorambusil

4-[4-Bis-(2-kloroetil)amino]fenil
bütirik asit

Formül



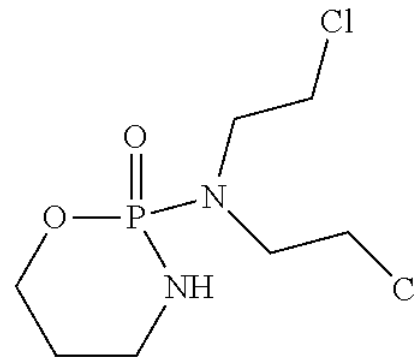
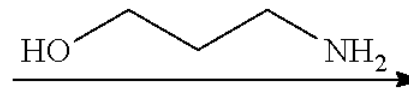
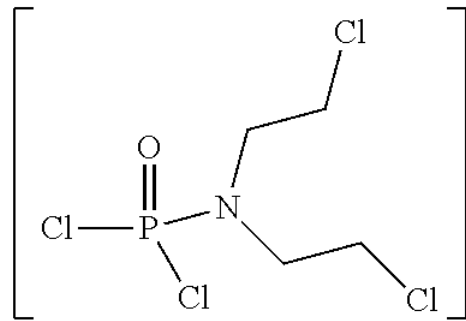
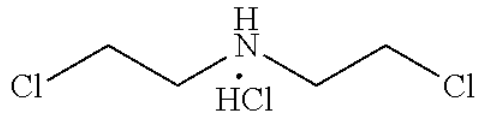
Bileşikler lösemi, hodgkins, non-hodgkins lenfoma, bronşiyal, meme ve ovariyal karsinoma gibi kanser vakalarında kullanılmaktadır.

Antikanser etkileri yanında bu grup bileşikler (özellikle oksazofosforinler) aşırı immüsupresif etkileri nedeniyle organ nakillerinde doku uyumsuzluğu ve reddine karşı ve bazı otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadırlar.

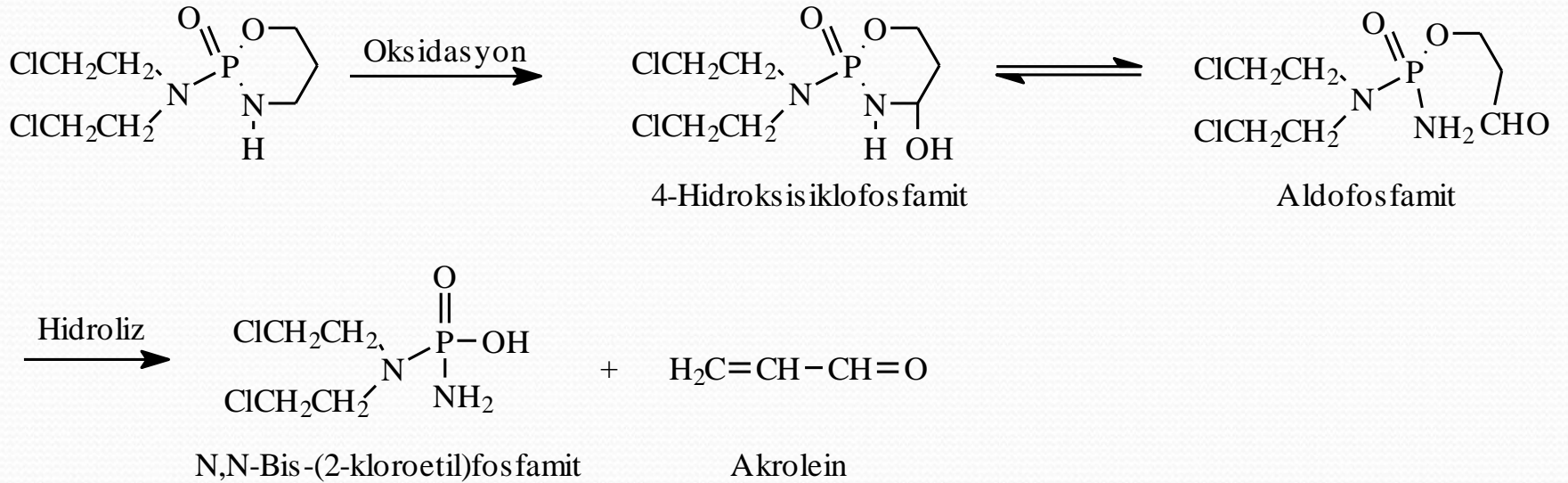
Siklofosfamidler, en çok kullanılan alkilleyici bileşikler olup ortofosforik asit türevleri olarak tanımlanırlar

Azotlu 2-kloroetil alkilleyiciler, *in vitro* etkili bileşikler değildirler. İlaç organizmaya verildikten sonra *in vivo* etki gösterirler. Bu da bileşiklerin biyotransformasyonla etkili forma dönüştüğünü (biyoaktivasyon) göstermektedir.

Siklofosfamid Sentezi



Siklofosfaminin biyotransformasyonu ve etkili metabolitleri incelendiğinde önce karaciğer mikrozomal enzimi ile **4-hidroksisiklofosfamin** oluşur. Oksazofosforin halkası açılarak **aldofosfamin** meydana gelir. Buradan akrolein parçalanarak en güçlü alkilleyici metabolit olan **N,N-bis-(2-kloroetil)fosfamin** oluşur. Buna biyoaktivasyon mekanizması denir.

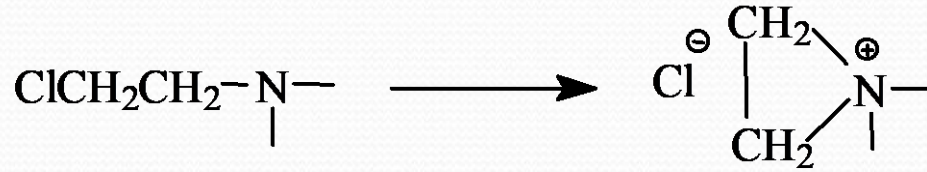


4-Hidroksisiklofosfamin, stabilitesinin iyi olmaması nedeniyle, ilaç olarak kullanılmamaktadır.

2. Etileninim türevleri

Sitostatik olarak kullanılan etilenimin bileşikleri bütün biyolojik etki özellikleri bakımından azotlu bis(2-kloroetil) türevlerine benzerler.

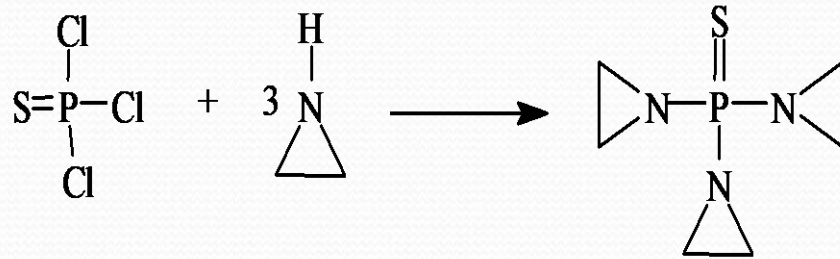
2-Kloroetilaminin molekül içi onium yapısı ile aziridine dönüşerek karbokatyon oluşturduğu bilinmektedir. Molekülde aziridin yapısı taşıyan birçok bileşik sitostatik etkili alkilleyici ajandır.



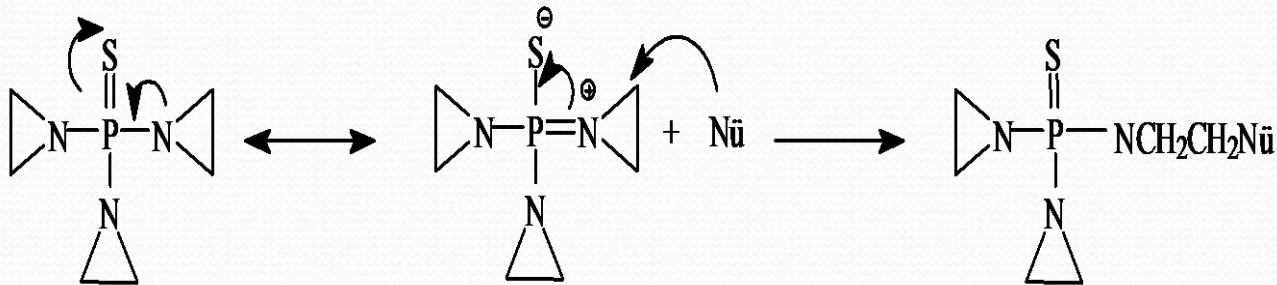
Bu grup bileşikler içinde sadece **tiyotepa** kliniğe sokulmuş olup yüzeysel tümörlerde lokal olarak kullanılmaktadır.

Tiyotepa (trietilentiyofoforamit): Tris(1-aziridinil)fosfin sülfid

Tiyotepa, triklorofosfin sülfidin aziridin ile muamelesiyle elde edilir.



Reaksiyon dizisinde görüldüğü gibi mezomeri ile oluşan onium, biyomoleküllerle reaksiyona girerek etki gösterir. Böylece biyojik materyali alkiler. Daha sonra çaprazlama bağlantı ile sitostatik etki ortaya çıkar.

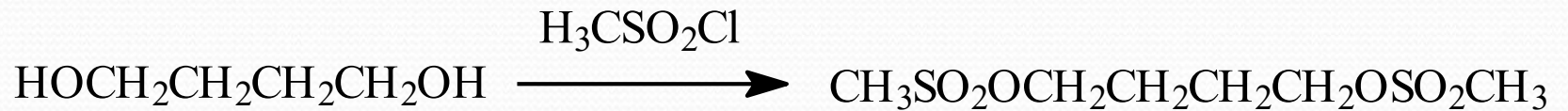


3. Alkil sülfonatlar

Bu grup içindeki ilk bileşik, metansülfonik asit sodyumdur. Daha sonra busulfan ve treosulfan kliniğe girmişlerdir.

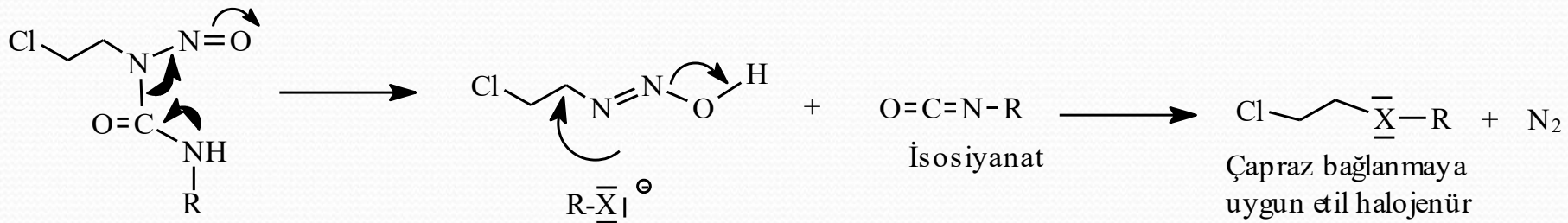
Busulfan: 1,4-Bis-metansülfonilbütan

Klinikte **kronik miyeloblastik lösemide** kullanılır. 1,4-Butandiol ve metansülfonil klorürün (mezil klorür) reaksiyonu ile elde edilir.

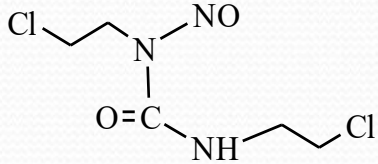
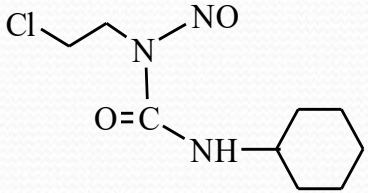
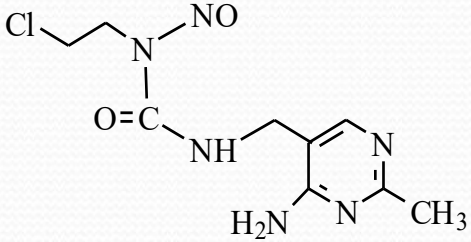


4. Nitrozoüre türevleri (mustinler)

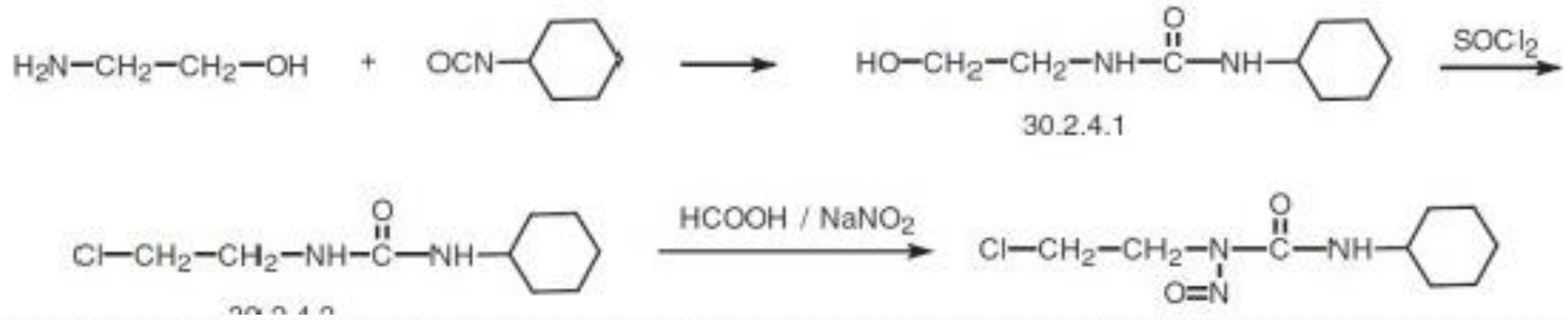
2-Kloroetil grubu taşıyan üre türevleri, aktif alkilleyici fonksiyona ek olarak taşıdıkları bir nitrozo grubu ile daha etkili bulunmuştur. Oluşan parçalanma ürünleri, **DNA-polimerazı inhibe** etmektedir. Bilindiği gibi bu enzim, DNA'nın onarımını ve buradan RNA sentezini sağlamaktadır. Bu grup bileşiklerin oldukça iyi lipofilik özellikte olmaları kan beyin engelini aşarak, merkezi sinir sistemine iyi geçmelerini sağlar. Bu özellikleri nedeniyle **beyin tümörlerinde** kullanılırlar. *In vitro* enzimatik olmayan nükleofilik reaksiyon, yapıdan izosiyanat ayrılmasıyla başlar. **2-Kloroetildiazohidroksit** bir nükleofille reaksiyona girerek biyopolimerlere çapraz bağlanmaya uygun 2-kloroetil türevini oluşturur. Bu bileşiklerin hidrolizleri sırasında ortaya çıkan izosiyanatların kemik iliği üzerine olan yüksek toksisiteleri nedeniyle tedavide kullanımları sınırlıdır.



Tablo Nitrozoüre türevi bileşikler

Bileşik	Formül
Karmustin N,N'-bis-(2-kloroetil)-N-nitrozoüre	
Lomustin N-(2-Kloroetil)-N-nitrozo-N'-sikloheksilüre	
Nimustin N-(2-kloroetil)-N-nitrozo-N'-(2-metil-4-aminopirimidin-5-il)metilüre	

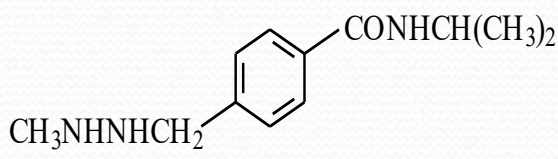
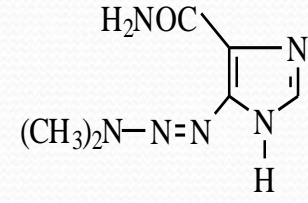
Lomustin Sentezi



5. Karbazin grubu bileşikler

In vivo diazometan verici alkilleyiciler olan prokarbazin ve dakarbazin klinikte kullanılan ilaçlardır.

Tablo Karbazin grubu bileşikler

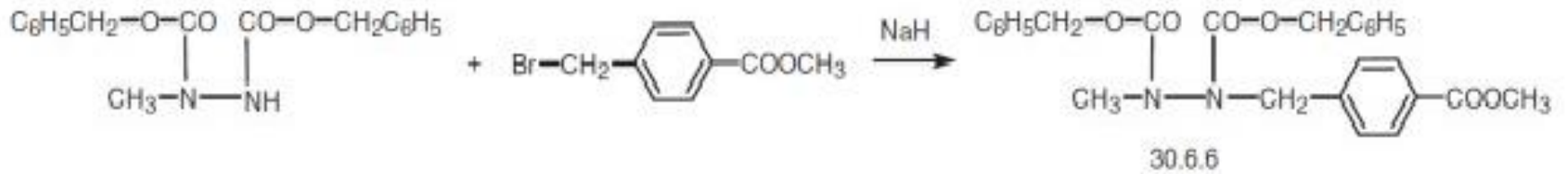
Bileşik	Formül
Prokarbazin N-Metil-N'-(p-izopropilaminokarbonil)benzilhidrazin	
Dakarbazin 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-4-karboksamit	

Bu bileşikler, *in vivo* hidroliz ile diazometan oluştururlar

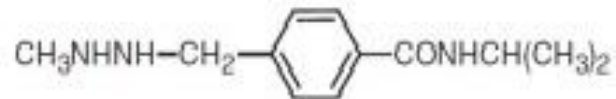
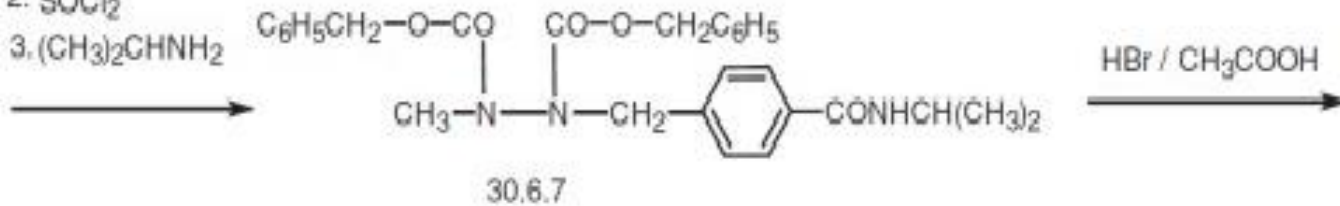
Diazometan, karben radikali vererek biyonükleofilleri kolayca metiller.



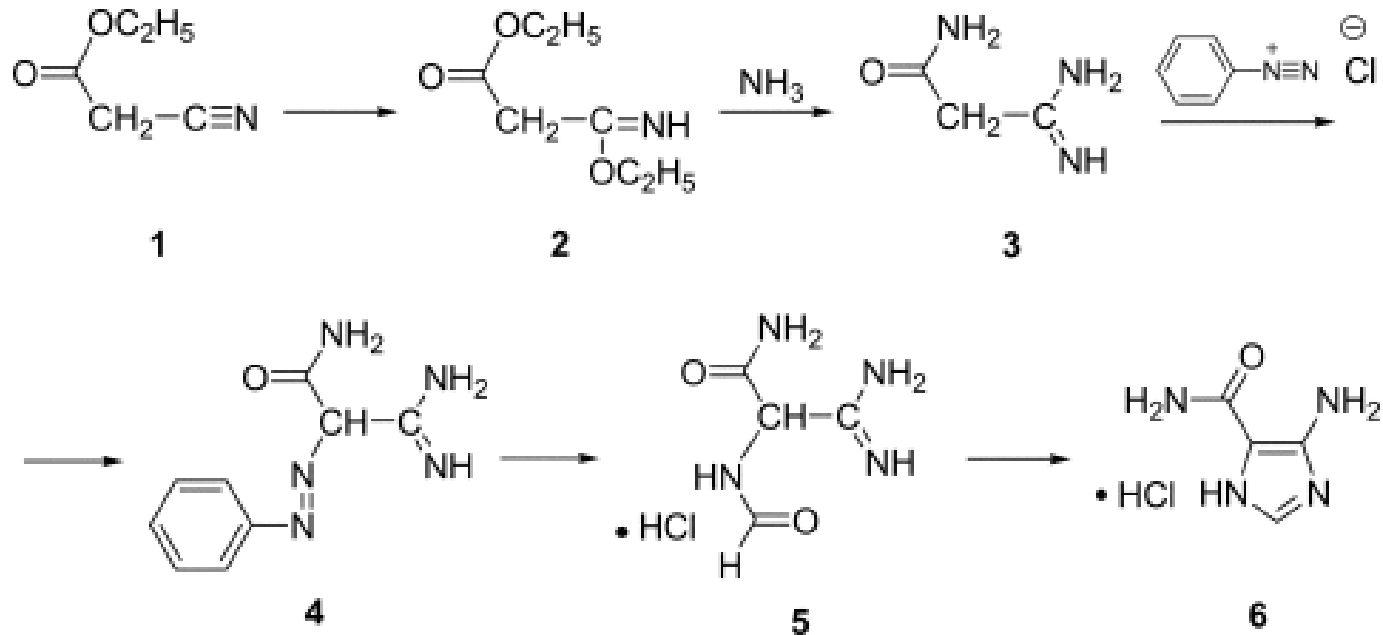
Prokarbazin Sentezi



1. NaOH
2. SOCl₂
3. (CH₃)₂CHNH₂



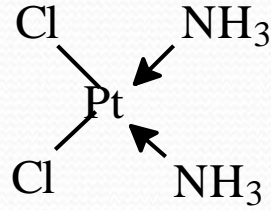
Dakarbazin Sentezi



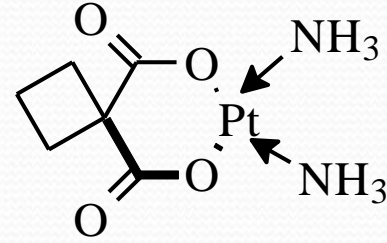
6. Platin kompleksleri:

Her ne kadar yapıları alkilleyici bileşikler grubunda verilen bileşiklere benzemese de platin türevleri **cisplatin** ve **karboplatin** yapılarındaki cis-diamin platin kompleks yapısındaki iki değerlikli platin atomu ile alkilleyicilerdeki aziridin ve 2-kloroetil aminlerdeki azot atomuna benzer özellik gösterir ve merkez atomu gibi davranırlar . Alkilleyici bileşikler gibi çapraz bağlanma ile biyopolimerlere bağlanarak **sitostatik etki** gösterirler.

ilk olarak **cisplatin** tedaviye sokulmuştur.



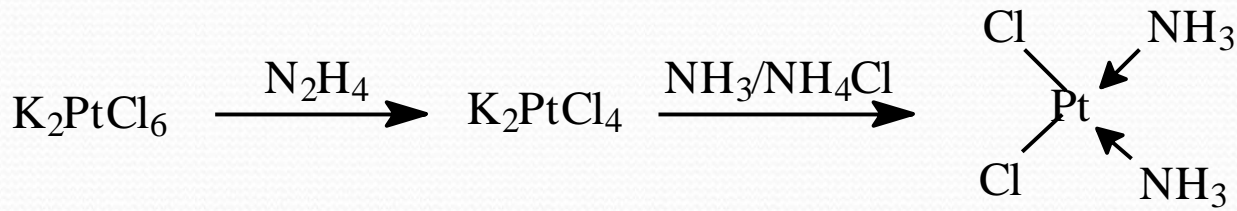
Sisplatin



Karboplatin

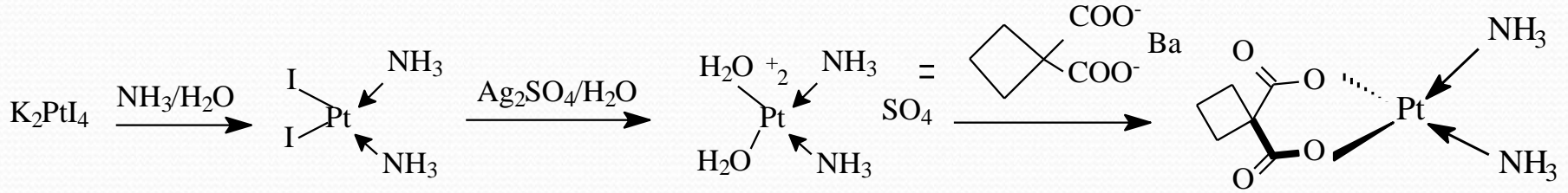
Sisplatin: Cis-dikloroplatin diamonyak kompleksi

Cis-diaminodikloroplatinyum sentezinde potasyum heksakloroplatinat, hidrazinle önce potasyum tetrakloroplatinata redüklenir. Sonra amonyak-amonyum klorür karışımıyla reaksiyona sokularak bileşik elde edilir. Reaksiyonda kullanılan iyot, trans izomer oluşumunu önler.



Karboplatin:

cis-Diamin platinyum diiyodürün gümüş sülfat reaksiyonuyla *cis*-akuadiamin platinyum sülfat elde edilir. Bunun siklobütan-1,1-dikarboksilik asit baryum tuzuyla reaksiyonu sonucu karboplatin elde edilir.



Over, serviks, endometriyum, prostat, testis, mesane ve bronşiyal gibi epitel karsinomlarında sıklıkla ve bazen baş ve boyun karsinomlarında kullanılır. Cisplatin, oldukça ağır böbrek bozukluğu ve nefrotoksisite yapar. Bazen bu toksisite geri dönüşlüdür. Karboplatinde ise bu yan etki daha az görülür. Onun için daha uzun süreli tedavilerde tercih edilir.. Bulantı ve kusma yapar.