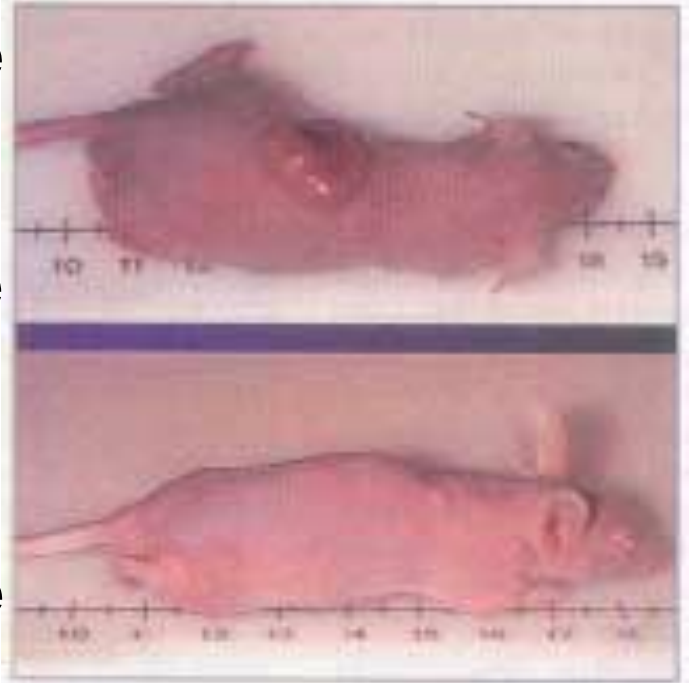


Yanda kansorejen hücre enjekte edilen farelerden **üsttekine** herhangi bir uygulama yapılmamış **alttaki** fareye ise NSAID's enjekte edilmiştir.

NSAID enjekte edilen farede herhangi bir tümör oluşumu görülmemiştir.





- Bu grup ilaçların atası asetilsalisilik asit (**aspirin**) 1898, COX enzimi ise 1971 yılında tanımlanmıştır.
- COX sayesinde membran fosfolipidlerinden PG sentezi sağlanır.

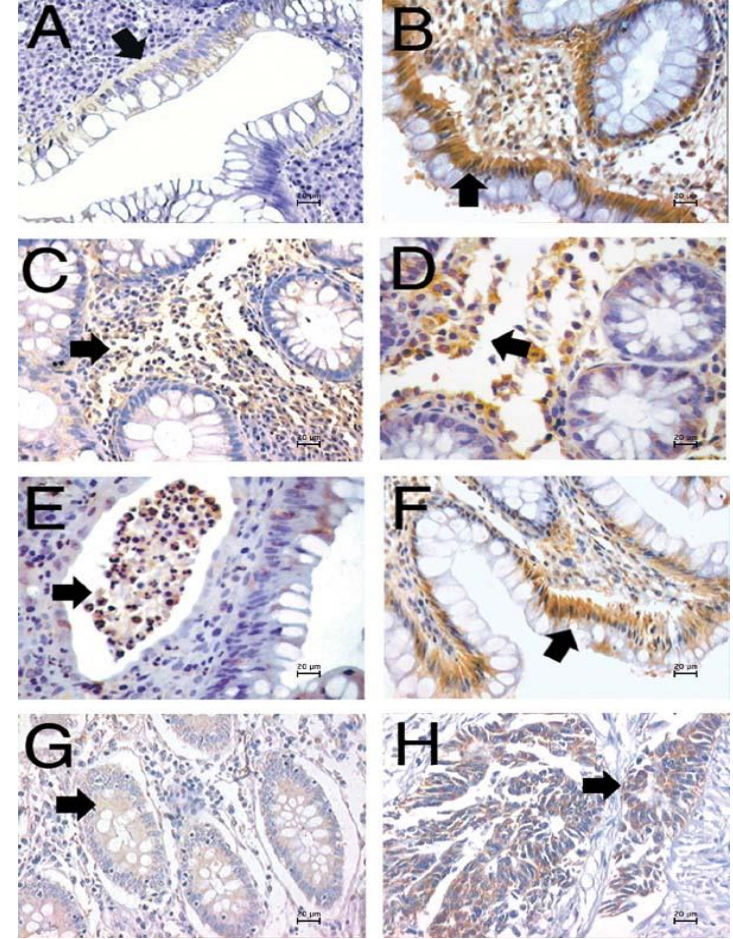
- Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda COX-1'i etkilemeyen sadece COX-2 üzerine etkili ilaçlar geliştirilmiştir.
- COX-1 tüm dokularda bulunur ve PG'lerin etkilerini dzenler, koruyucu rol oynar.





- **Klasik NSAID'ler COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederken,**
- Selektik COX-2 sadece COX-2 yapımını inhibe eder ve sonuçta klasik ilaçların neden olduğu yan etkiler görülmez.

- Yapılan çalışmalarda farklı tip epitelyal kökenli tümörlerde COX-2 ve PGE2 düzeylerinin arttığı görülmüş ve bu nedenle COX-2 yapımının blokajının antineoplastik tedavide önemli bir tutacağı bildirilmiştir.



Membran Fosfolipidleri

Fosfolipaz



Sitokinler,
Büyüme faktörleri
Tümör hızlandırıcılar

Trombosit
Endotel
Mide-barsak
Böbrek

COX-1

(-) NSAID

(-)

COX-2

Celecoxib
Rofecoxib

(-)

TAX₂

PGI₂

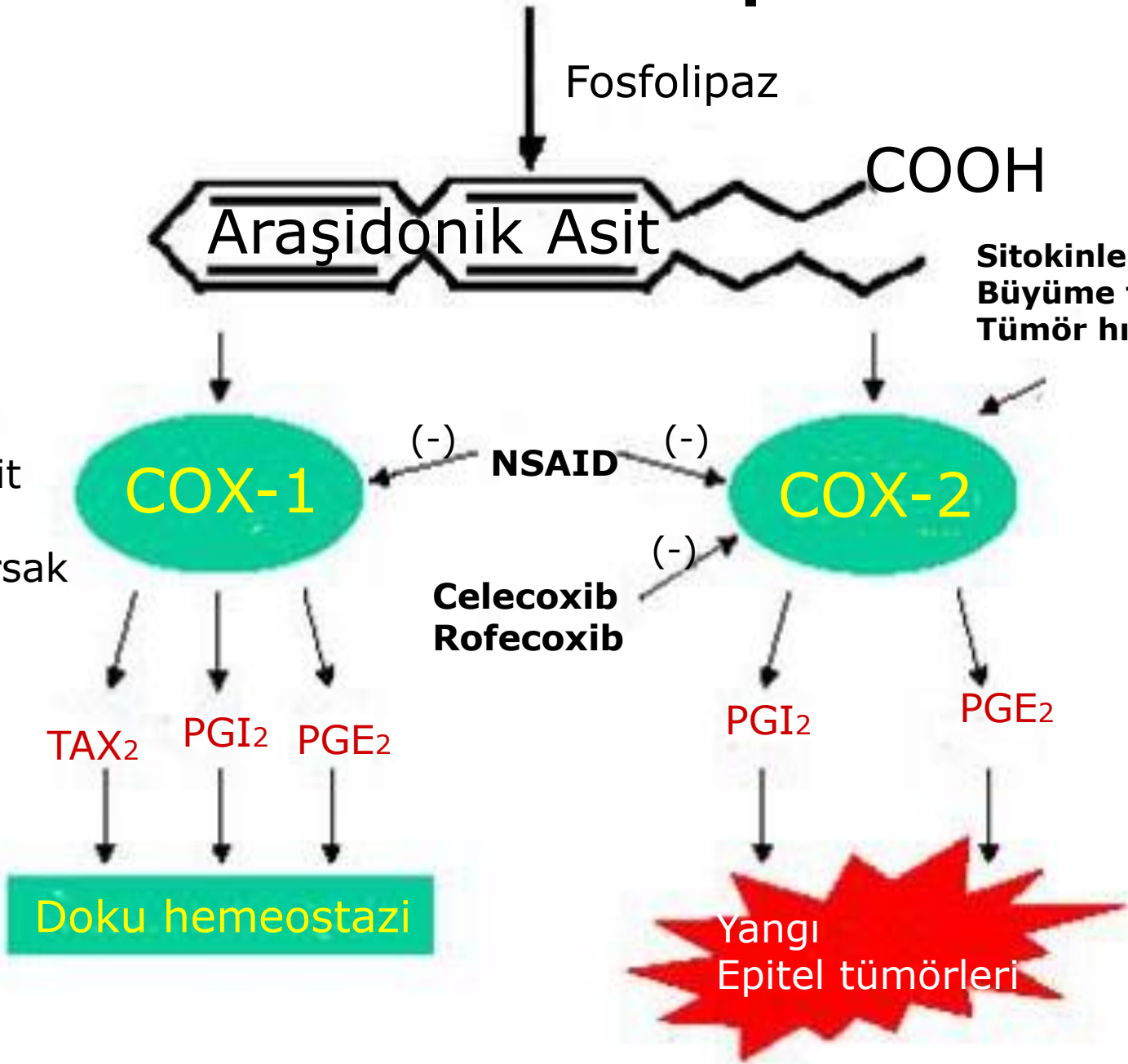
PGE₂

PGI₂

PGE₂

Doku hemeostazi

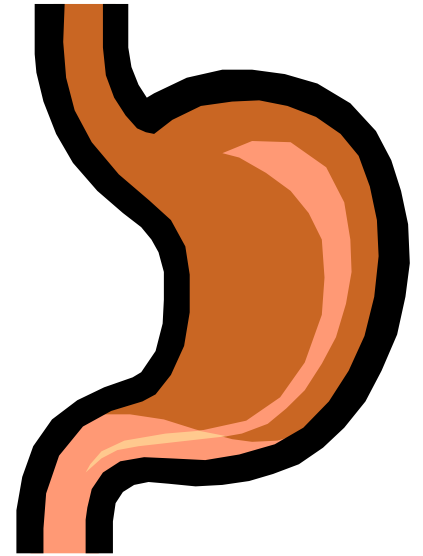
Yangı
Epitel tümörleri



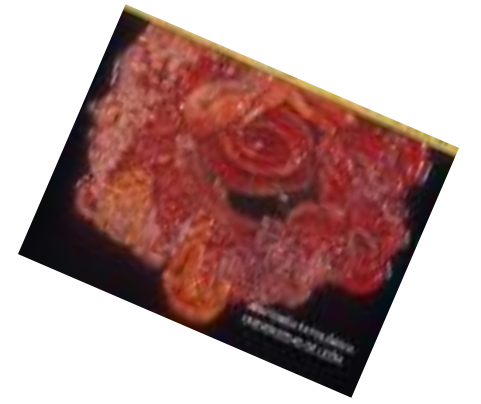
- Non-selektif COX inhibitörleri aynı zamanda COX-1 selektif ilaçlar olarakta bilinmekte olup, bunların etkileri direk COX-1 üzerinedir.
- **COX-1 selektif ilaçların uzun süreli ve düzenli kullanımları ciddi böbrek ve mide-barsak sisteminde değişikliklere yol açması nedeniyle veteriner hekimlikte kullanımları yasaklanmıştır.**

- İnsan hekimliğinde kullanılan COX-1 selektif ilaçlar ibuprofen, indomethacin, flurbiprofen, naproksen ve nabumetone'dur.
- **Ketoprofen ve piroksikam veteriner hekimlikte kullanılan non-selektif COX inhibitörleridir.**

- COX-2 selektif ilaçlar ise COX-1 ve COX-2 yapımını inhibe etmekte birlikte etkileri daha çok COX-2 üzerinedir.
- Bu nedenle COX-1 inhibe edildiğinde ortaya çıkan böbrek ve mide-barsak sistemine ilişkin problemlere daha az rastlanmaktadır.
- **Etodolak ve karprofen selektif COX-2 ilaçlardır.**



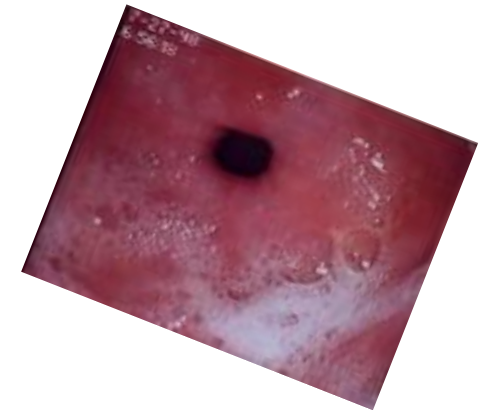
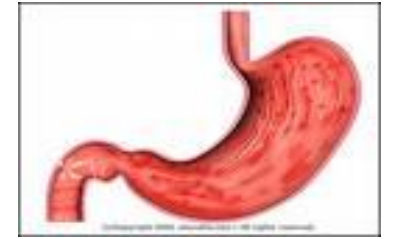
- **Son zamanlarda selektif COX-2 inhibitör ilaçları geliştirilmiş olup, bunların yan etkileri oldukça sınırlıdır.**



- **Bununla birlikte bazı araştırmacılarca selektif COX-2 inhibitörlerinin insan ve hayvanlarda ciddi mide-barsak problemlerine yol açtığı da belirtilmiştir.**



- **Rofecoxib ve celecoxib insanlarda kullanılan selektif COX-2 inhibitörleridir.**

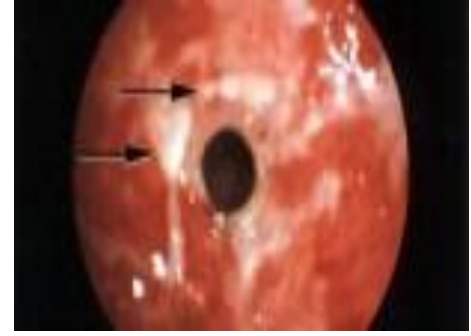


- **Veteriner hekimlikte kullanılan selektif COX-2 inhibitörleri firocoxib ve deracoxib'tir.**

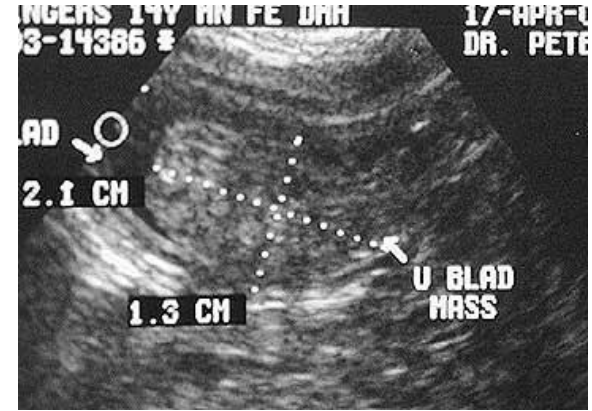
VETERİNER HEKİMLİKTE KANSER TEDAVİSİ İÇİN NSAID'ların KULLANILMASI

- Anti-kanser ilaç olarak bir NSAID olan piroxicam ilk defa idrar kesesi TCC olgularında kullanılmış ve piroxicam tedavisi %19-33 oranında başarılı bulunmuştur.
- Daha sonraları piroxicam kemoterapotik ajan olan mitoxantrone ile birlikte kullanılmış yaşam süresi ve kalitesi ve de tümör hacmini küçültmede pozitif etkisi ortaya konmuştur.

- Yine başka bir çalışmada köpeklerde TCC olgularında cisplatin ile birlikte piroxicam denenmiş ve bu olgularda apoptotik indeksin arttığı, PGE2 düzeyinin azaldığı ve sonuçta yaşam süresini olumlu etkilediği ortaya konmuştur.
- **Her iki ajan birlikte kullanıldığında en önemli sorun nefrotoksitedir.**

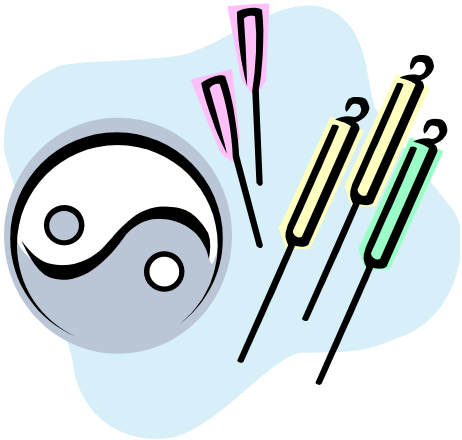


- **Piroxicam gibi COX-1 selektif NSAID'lar mide-barsak sisteminde COX-1'in salınımı baskıladığından bu sisteme ilişkin yan etkiler de ortaya çıkmaktadır.**
- Bu dezavantajlar selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanılması durumunda söz konusu değildir.



- Yapılan bir çalışmada TCC tedavisi amacıyla selektif COX-2 inhibitörü olan deracoxib kullanılmış ve 9 hastanın 9'unda hastalık stabil kalmış ve PGE₂ düzeyinin azaldığı görülmüştür.
- Karprofen köpeklerde prostatik karsinom olgularında kullanılmış, karprofen tedavisi gören köpeklerde ortalama yaşam süresi 6.9 ay iken tedavi görmeyen köpeklerde bu süre 0.7 ay olarak saptanmıştır.

- Onkolojistler genelde selektif COX-2 inhibitörlerinin klasik yöntem olan cerrahi, radyasyon ve kemoterapi ile birleştirilmesinin daha iyi sonuç vereceğini düşünmektedirler.
- Bu yöntemler birlikte kullanıldığında tümörün kontrolü sağlanmakta doğal öldürücü hücreler ve tümör spesifik sitolitik T lenfositlerin anti-tümör etkileri yeniden ortaya çıkmaktadır.



- Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalarda non-steroidal anti-enflamatuvarların anti-kanserojenik olduğu ortaya konmuştur.
- Bu çalışma sonuçlarında NASID'lar apoptozisi yeniden oluşturmuş ve insan kolorektal poliplerde belirgin bir gerileme sağlamıştır.

- Yapılan çalışmalarda normal memeye oranla meme karsinomlarında COX-2 yoğunluğunun oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Bu nedenle araştırcılar köpeklerde epitel kökenli meme tümörlerinde selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanılmasının önemine değinmişlerdir.
- Araştırcılar bu tedavi şeklinin hücre proliferasyonunu engellediğini bildirmişlerdir.

- **Sonuç olarak NSAID tedavisi;** birçok epitelyal kaynaklı, COX-2 ve PGE₂ düzeyinin yüksek olduğu tümörlerin tedavisinde asıl tedaviyle birlikte yapılabilir.

Tümör; hücrelerin kontrolsüz çoğaldığı yapılardır.

Evcil hayvanlarda en fazla köpeklerde rastlanır.

Son yıllarda köpeklerin ömrünün uzaması rastlantı şansını arttırmıştır.



Meme tümörüne Avrupa ülkelerinde sık rastlanmaktadır.

Oysa ABD'de erken yaşta OHE yapıldığından insidensi azalmıştır.

Avrupa ülkelerinde sık rastlanmasının nedeni östrüs baskılanması amacıyla progesteron kullanılmasıdır.

Genel tümörlerin %25-50'sini oluşturlar.

Yaş ile paralel insidensi artmaktadır.
Yapılan bir çalışmada köpeklerde;

3-4 yaş %4

4-8 yaş %29

8 ve üzeri %67 oranında saptanmıştır.

Erkek köpeklerde nadiren görülmektedir (%0-2.7).

Av ırkı, Daschund, İspanyol Cocker, Terrier, Alman Çoban Köpekleri ve saf ırklarda sık rastlanır.

Yaşlı köpeklerde daha çok malign tümörlere rastlanır (5 yaş üstü).

Gençlerdeki tümörler daha çok benign özelliktedir.

Tümör şansı yaş ile paralel artmaktadır.

Tümörlerin %65'ine arka meme loblarında.

ETİYOLOJİ

Dişı seks hormonlarının etkili olduğu bildirilmektedir.

Meme gelişiminde E2 ve P4'ün rolü vardır.

Aynı zamanda tümör gelişiminde bu iki hormonun rolü bulunmaktadır.

Östrojen, hücrelerin malign özellik kazanmasına yol açmaktadır.

Bu nedenle kadınlarda meme kanserlerinin tedavisi amacıyla anti-östrojenler kullanılmaktadır.

Normal ve neoplastik meme dokusunun gelişiminde;

Epidermal Büyüme Faktörü,

Transforming Büyüme Faktörü ve

Paratroid hormonla ilgili proteinin de rolü vardır.

Bu nedenle hipofiz hormonlarının aşırı salınımı meme tümörü gelişiminde önemli rol oynar.

Progesteron aşırı büyüme hormonu salınımına yol açar ve bu durum duyarlı hücrelerinin büyümesine neden olur.

Yapılan alışmalarda;

Gebelik sayısı,

Daha önce doęum yapmıř olma,

Yalancı gebelik ve

Siklus düzensizliklerinin meme tümörü gelişiminde herhangi bir rolü bulunmamıştır.

Erken yaşlarda ovaryum kökenli hormonların etkisine maruz kalma tümör gelişimini hızlandırmaktadır.

İlk östrusu göstermeden önce OHE yapılırsa meme tümörü olasılığı % 0.5 (terminal tomurcuklar henüz gelişmediği için).

Bir siklus gösterdikten sonra OHE yapılırsa % 8,

ikiden fazla siklus gösterdikten sonra OHE yapıldığında %26 oranında rastlanmaktadır.

Uzun süreli progestagen uygulaması tümör gelişim riskini arttırmaktadır.

Progesteron uygulanan köpeklerde daha sık malign özellikle (%91) tümörlere rastlanmaktadır.

Progesteron, meme tümörü gelişimine meme bezi içinde büyüme hormonu salınımını arttırarak yol açar.

Büyüme hormonu **direkt** veya insulin benzeri büyüme hormonu salınımını arttırarak **indirekt** yolla meme dokusunun büyümesini uyarır.

IGF 1, normal hücre çoğalmasında ve malignant transformasyonda önemli role sahiptir.

Kanda IGF 1 düzeyi düşük kadınlarda meme kanserine daha az rastlanmaktadır.

Hormonlar dışında genetik predispozisyon ve diyet te tümör gelişim riskini arttırmaktadır.

Bazı ırklarda meme tümörüne daha sık rastlanır (genetik predispozisyon).