

Neoplastik Hastalıkların Kemoterapisi

- Kanser (karsinoma) hücrelerin kontrolsüz ve hızlı çoğalması, yayılması, metastaz yapması ile karakterize öldürücü bir hastalık
- Beşeri ve veteriner hekimlikte önemli
- Özellikle kedi/köpek kliniğinde
- Daha çok hastalığın hafifletilmesi
 - Palyatif sağaltım
- Sağaltımda bağışıklık sisteminin durumu

Sağaltım modelleri

- Cerrahi girişim
 - Geleneksel model
- Işın sağaltımı (radyasyon)
 - Alfa, beta, gama
 - Pahalı ekipman gerektirir
- Kemoterapi
 - Kanser hücresi de vücut için yabancı
 - Kükürtlü hardal (nitrogen mustard)
 - 1960'lı yıllardan itibaren
 - Etkinlik kanser hücre sayısı ile ilgili
- Çoğul model sağaltım uygulaması
- Mobilizasyon
- Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi

- Kriyoşirurji
 - Sıvı azotla soğutulmuş cerrahi mil

Kanserin biyolojisi

- Hücre siklusu
 - Nicel farklılık ilaçlar hücre bölünmesi çoğalmasını engeller
 - Bir mitozdan diğerine geçiş süreci
- Tümör çoğalma hız ve oranı

Kanser hücresinin kemoterapisi

- İlaçlarda seçicilik düşük
- Döneme özgü olmayanlar
 - Alkilleyici ilaçlar
- Döneme özgü olanlar
 - Vinkristin, metotroksat, sitarabin, 5-flourourasil, daktinomisin

Antineoplastik ilaçların zehirliliği

- Oldukça zehirli ve sağaltım indeksi küçük
- İlaçlar çabuk üreyen hücrelere etkir
 - Bağırsak epiteli, kemik iliği daha hızlı çoğalır

Kemik iliği

- Lenfositler, bağışıklık hücreleri ve kemik iliği
- Alyuvar, akyuvar, trombosit sayıları azalır
- Alkilleyici ilaçlar daha etkili
- Vinkristin, bleomisin son derece güvenli

Sindirim kanalı

- Metotroksat, 5-flourourasil, daktinomisin
- İshal, kusma, ülser, enterit

Deri

- Derinin bazal hücreleri duyarlı
- Kıl ve tüy kaybı
- İlaçların doğrudan etkileri
- Doku hasarı ve renk artışı
- Bazıları mukozada nekroz oluşturur
- Vinkristin, doksorubisin, daktinomisin

Karaciğer, böbrek

- Çoğalma dönemindeki etkiyle ilişkili değil
- Sisplastin, streptozotosin – böbreklerde
- Metotreksat – karaciğer fibrozu

Merkezi sinir sistemi

- Kan beyin engelini zor aşarlar

Özel etkiler

- Karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etki
- Işın sağaltımı, alkilleyici ilaçlar, nitrozoüre, antibiyotikler ve prokarbazin

Diğer etkiler

- Bleomisin, mitomisin – akciğer
- Doksorubisin, flourourasil, sitarabin – kalp

İlaç dozunun belirlenmesi

Vücut yüzey alanına göre

•Vücut alanı, $m^2 = (vücut\ ağırlığı, g^{0.67} \times k)10^4$

● $m^2 = vücut\ ağırlığı, kg^{2/3} \times k / 100$

●k değeri kedi – 10; köpek 10.1

İlaca direnç

- Biyokimyasal direnç
- Duyarlı hücre sayısının azlığı
- Zayıf kan dolaşımı

Kombine kemoterapi

- Tümör üzerindeki ilave etkinin fazla olması
- Direnç gelişiminin azalması
- Kombinasyonun zehirliliğinin az olması
- Hücrelerin ilaca karşı her zaman aynı cevabı vermesi

Çoğul model sağaltım

- Cerrahi girişim + kemoterapi

Kullanılan ilaçlar

- Alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler, bitkisel maddeler, antibiyotikler, hormonlar/hormon antagonistleri

Alkilleyici ilaçlar

- Azotlu hardallar, etileniminler, metilmelaminler, alkil sülfonatlar, nitrozoüreler ve tirazinler
- Nitrojen mustard kanser sağaltımındaki ilk ilaç

Etki şekilleri

- Ön madde durumundadırlar; etilamonyum ve korbonyum iyonlarına dönüşerek

Etki spektrumları

- Kısmen geniş; lenforetüküler dokularda

Direnç

- Yaygın şekilde direnç gelişebilir

Azotlu hardallar (nitrojen mustard)

- Meklorotemin, siklofosfamid, melfalan
- Siklofosfamid karaciğerde etkinleşir
- Farmakokinetikler farklı

Siklofosfamid

- Veteriner hekimlikte diğer ilaçlarla birlikte
- Lenforetiküler neoplazmalar, akciğer ve meme bezi karsinomları, sarkomlar
- ME'lerle etkinleşmeye uğrar
- Hedef hücrede akrolein ve fosforamide dönüşür
- Kemik iliğini baskı altına alır
- Kedi ve köpeklerde kullanılır

Alkil sulfonatlar

Busulfan

- Sağaltım dozunda kemik iliğini baskı altına alan tek ilaç

Nitrozoüreler

- Karmustin, lomustin, streptozotosin
- Yađda iyi çözünürler; MSS tümörleri
- Mide bağırsakkanalı adenokarsinomları, hepatom, lenforetiküler tümörler, melanom
- Kemik iliğini baskı altına alırlar

Streptozotosin

- Pankreasın Langerhan adacıklarındaki beta hücrelerine özel ilgi
- Şeker hastalığı oluşturmak ve adacıkların hücre karsinomlarını yenmek için

Antimetabolitler

- DNA, RNA, proteinler ve diğer hücrelerin sentezinde substrat ve koenzimlerle yarışmaya girerek
- DNA sentezini engellerler

Metotreksat

- Geniş spektrumlu folik asit anolođu
- Dihidrofolat redüktazın etkiniliğine önleyerek tetrahidrofolik asit oluşumunu engeller
- Kan beyin engelini geçemez
- Veteriner hekimlikte kullanılan dozlarına hayvanların tahammülü iyi
- Akyuvar, alyuvar ve trombositlerde azalma
- Köpeklerin kötü huylu lenfomalarında

Florourasil

- Sindirim kanalı ve meme bezi karsinomlarında
- DNA sentezi önleyerek etki eder
- Dİ yolla uygulanır
- Beyin omurilik sıvısına kolayca geçer
- Yüzeyel bazal hücre karsinomlarında, güneş ışınlarının yol açtığı keratozlarda

Sitarabin

- Mekotreksata duyarlı hayvanlarda alternatif
- DNA sentezini engeller
- İnsanlarda akut lösemnin sağaltımında tek ve kombine Merkaptopürin

Antibiyotikler

- Streptomyces türlerinden
- DNA ve RNA ile tepkimeye girerek
- Bleomisin hariç diđerleri Dİ yolla verilirler

Dokсорubisin (Adriamisin)

- Daunorubisine benzer
- DNA baz çiftleri arasına girerek etkir
- Doza bağılı olarak kanla ilgili bozukluklar
- Solid tümörleri de içine alacak şekilde geniş spektrumlu

Bleomisin

- Bakırlı–glikopeptid antibiyotiklerin karışımı
- Kromozomal hatalara neden olur
- Kemik iliğı ve mide–bağırsak kanalı üzerinde ciddi istenmeyen etkibi olmayan tek ilaç
- Bleomisin hidrolaz enzimi
- İnsanlarda lenfoma ve embriyonal testiküler tümörlerde; baş, burun ve derinin squamoz hücre karsinomlarında

Daktinosimin (Aktinomisin–D)

- En iyi bilinen ve biyokimyasal çalışmalarda yaygın
- İnsanlarda koryokarsinomlarda
- Liyofilize toz şeklinde

Mitramisin

Bitkisel kaynaklı ilaçlar

Vinca alkaloidleri

- Vinca rosea bitkisinden
- Vinkristin, vinblastin
- Döneme özgü ilaçlar; metastazı durdururlar

- Mikrotubullerde tubuline bağlanarak erime
- Kanla ilgili ılımlı değişiklikler
- Özellikle vinkristin, kombine şekilde veteriner hekimlikte
- Lenforetiküler neoplazmalar, karsinomlar ve sarkomlar

Diğer ilaçlar

Sisplastin

- Köpeklerde squamoz hücre karsinomlarında
- İlaç toz liyofilize şeklindedir
- Alüminyumlu iğneyle verilmemelidir

Mitotan

- DDT'nin iki klorlu türevidir
- Adrenal bez karsinomlarına karşı kullanılır

Hormonlar ve antagonistleri

- Lösemi ve lenfomada; glukokortikoidler
- Prostat kanserlerinde; östrojenler
- Meme bezi kanserlerinde; androjenler