

# NEOPLASTİK HASTALIKLARIN KEMOTERAPİSİ

---

PROF. DR. AYHAN FİLAZİ

# KANSER (Karsinoma)

- Vücutta hücrelerin kontrolsüz ve hızlı bir şekilde çoğalması, yayılcı özellik kazanması ve metastaz yapması ile karakterize öldürücü bir hastalıktır.

# Genel Bilgiler

- Vücuttaki tüm neoplastik hücreler yok edildiği zaman kanser sağaltılmış kabul edilir.
- Günümüzde mevcut antineoplastik ilaçlarla tüm kanser hücrelerini yok etmek zordur, sağaltım hastalığı hafifletme yönünde yapılır.
- Kanser hücresinin mikroskobik odağı yok edilemez.

# Genel Bilgiler

- Kanser tedavisi küçük hayvan pratiğinin önemli bir öğesidir ve at ve sığırların bazı tümörleri için de kullanılabilir.
- Kanserin etkili tedavisi; kanser biyolojisi, ilaç etkisi, toksisitesi ve ilacı kullanmanın temel ilkelerinin anlaşılmasına bağlıdır.

# SAĞALTIM MODELLERİ

- Cerrahi girişim
- Işın sağaltımı (radyasyon)
- Kemoterapi

# Kemoterapi

- 1. Alkilleyici ilaçlar
- 2. Antimetabolitler
- 3. Mitoz inhibitörleri
- 4. Antineoplastik antibiyotikler
- 5. Hormonal maddeler
- 6. Diğerleri

# Alkilleyici ilaçlar

- 1. Siklofosfamid
- 2. Melfalan
- 3. Klorambusil
- 4. Lomustin
- 5. Streptozotosin
- 6. Dakarbazin
- 7. İfosfamid

# Siklofosfamid

- Etki mekanizması: Karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak DNA'yı alkilleyen etkin metabolitlere dönüşür.
- Endikasyon: Lemfoma, meme adenokarsinomu, lenfotik lösemi
- İstenmeyen etkiler: Bulantı, kusma (sık değil), myelosupresyon, steril hemorajik sistit.





# Melfalan

- DNA'yı alkiler
- Çoklu miyelomada
- Bulantı, iştahsızlık, kusma, miyelosupresyon (kedilerde daha çok)



# Klorambusil

- DNA'yı alkiler; en yavaş etkili alkilleyici maddedir.
- Kronik lenfositik lösemi, küçük hücreli lenfoma
- Bulantı, kusma, mielosupresyon



# Lomustine (CCNU)

- DNA'yı alkiler; hem DNA hem de RNA sentezini inhibe eder. Diğer alkilleyici ilaçlarla çapraz direnç oluşmaz.
- Lemfoma, mast hücre tümörü, histiyositik sarkom, MSS neoplazmaları, çoklu miyelom
- Bulantı, kusma, miyelosupresyon (4-6 hafta kadar sonra da çıkabilir), hepatotoksisite, nefrotoksisite, pulmoner toksisite



# Streptozotosin

- DNA sentezini inhibe eder; pankreas  $\beta$  hücrelerine daha çok ilgi duyar
- Insulinoma
- Ağır ve öldürücü nefrotoksisite (diüretik verilemezse) ve hepatotoksisite, bulantı, kusma ve hafif miyelosupresyon



# Dakarbazine (DTIC)

- Karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak DNA'yı alkillleyen etkin metabolitlerine dönüşür; RNA sentezini inhibe eder.
- Lemfoma, sarcoma
- Ağır akut bulantı, kusma, flebitis, orta miyelosüpresyon, hepatotoksisite, kedilerde plöral döküntüler.



# Ifosfamide

- Siklofosfaminin analogudur; karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak DNA'yı alkilleyen etkin metabolitlere dönüşür.
- Değişik sarkomalar
- Bulantı, kusma, miyelosüpresyon, steril hemorajik sistit ve muhtemelen nefrotoksisite



# Antimetabolitler

- DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre yapılarının sentezindeki değişik basamaklarda koenzim olarak rol oynayan doğal metabolitlerin analoglarıdır.
- DNA sentezini engeller ve etkilerini bir çok aşamada gösterirler.
- Sindirim kanalında alkilleyici ilaçlardan daha zehirlidirler.
- Döneme özgü ilaçlardır.

# Metotreksat

- Timidilat sentezinde gerekli bir ko-faktör olan tetrahidrofolat oluşumu için gereken dihidrofolat redüktazı engeller; timidilat, DNA sentezi ve tamiri için gereklidir.
- Lemfoma
- Bulantı, kusma, orta miyelosupresyon, Sindirim kanalı ülserasyonu, hepatotoksisite, pulmoner toksisite





# 5-Fluorourasil

- Pirimidin analogudur; DNA sentezine müdahale eder ve toksik etkilere neden olan RNA'ya bağlanır.
- Sistemik karsinomalar ile deri karsinomaları
- Sistemik olarak verildiğinde bulantı, kusma, orta miyelosupresyon, nörotoksisite, sindirim kanalı ülserasyonu, hepatotoksisite
- Topik olarak verildiğinde yerel irkilti, ağrı, aşırı pigmentleşme.
- **Kedilere verilmez**  
**(öldürücü nörotoksisite)**



# Sitarabin

- Pirimidin analogudur; DNA'ya eklenerek DNA'nın yapısının bozulmasına ve DNA sentezinin engellenmesine neden olur.
- Lemfoma (MSS dahil), lösemiler; solid tümörlerde etkisi yoktur.
- Bulantı, kusma, orta miyelosupresyon, nefrotoksisite, hepatotoksisite



# Gemcitabin

- Pirimidin analogudur; DNA'ya eklenerek DNA'nın yapısının bozulmasına ve DNA sentezinin engellenmesine neden olur.
- Lemfoma ve değişik karsinomalarda sınırlı etkinlik
- Hafif bulantı, kusma, hafif-orta miyelosupresyon, pulmoner toksisite, nefrotoksisite



# Antibiyotikler

- Doksorubisin
- Mitoksantron
- Bleomisin
- Daktinomisin

# Doksorubisin

- DNA'ya bağlanarak, heliks yapısını ve DNA şablonunu bozar; RNA ve DNA polimerazları inhibe eder; DNA topoizomeraz II aracılığıyla zincirin bölünmesine neden olur; DNA bölünmesine ve hücre zarı hasarına neden olan serbest radikallerin oluşmasına neden olur.
- Lemfoma, lösemi, çoklu miyelom, osteosarkom, hemangiosarkom ve diğer sarkomlar ile karsinomlara
- Bulantı, kusma, orta miyelosupresyon, hemorajik kolit, damar dışına çıkarsa ağır deri reaksiyonları, kırmızı idrar (hematüri değil), ECG'de geçici değişiklikler ve aritmi, nefrotoksisite, anafilaktik reaksiyonlar.
- Köpeklerde dozla ilgili konjestif yetmezliği, kedilerde dozla ilgili nefrotoksisite



# Mitoksantron

- Topoizomerez II aracılı zincir bölünmesi; DNA toplanması, oksidasyon ve zincirin kırılması
- Lemfoma, değişik karsinomalar
- Bulantı, kusma, orta-ağır miyelosupresyon, diyare, sklerada mavimsi lekeler, bu grupta bulunan diğer maddelerden daha az ağır olumsuz etkiler.



# Bleomisin

- Glikopeptit karışımıdır; DNA'nın parçalanması ve zincir bölünmesine neden olan oksijen radikalleri üretir.
- Değişik karsinomalar
- Bulantı, kusma, miyelosupresyon, ateş, anafilaksi dahil alerjik reaksiyonlar, aşırı pigmentasyon, deri ülseri, pnömonitis, pulmoner fibrozis.



# Daktinomisin (Aktinomisin D)

- DNA'ya bağlanarak, heliks yapısını ve DNA şablonunu bozar; RNA ve DNA polimerazları inhibe eder; DNA topoizomerez II aracılığıyla zincirin bölünmesine neden olur; DNA bölünmesine ve hücre zarı hasarına neden olan serbest radikallerin oluşmasına neden olur.
- Lemfoma, değişik sarkomlar
- Bulantı, kusma, orta-ağır miyelosüpresyon, damar dışına çıkarsa ağır deri reaksiyonu.





# Mitoz inhibitörleri

- Tübüline bağlanmak suretiyle mitoz iplikçiklerini bozarlar ve hücre döngüsünü durdururlar.

# Vinblastine

- Lemfoma ve lösemilerde, mast hücre tümörlerinde
- Hafif bulantı, kusma, ağır miyelosupresyon, yüksek dozlarda nörotoksisite, antidiüretik hormonun yetersiz salgılanması



# Vinkristin

- Lemfoma ve lösemilerde, cinsel yolla bulaşan hücre tümörlerinde, değişik sarkaomalarda
- Hafif-orta bulantı, kusma, hafif-orta miyelosupresyon, damar dışına çıktığında ağır doku reaksiyonları, kümülatif perifer nöropati, kabızlık, paralitik ileus, Antidiüretik hormonun yetersiz salgılanması



# Vinorelbin

- Primer akciğer tümörleri, mast hücre tümörlerinde sınırlı etkinlik
- Hafif bulantı, kusma, mielosupresyon



# Paklitaksel

- Tubuline baęlarak mikrotüböl polimerleri stabilize eder ve mitozu durdurur.
- Meme kanseri, skuamöz hücre kanseri
- Miyelosupresyon, bulantı, kusma, aşırı duyarlılık (Taşıt olarak Cremor EL kullanıldığında)



# Hormonal maddeler

- Tamoksifen- östrojen reseptör antagonisti
- Prednizon- lenfolitik, lenfositlerde mitozu engeller
- Lemfoma, mast hücre tümörleri, çoklu miyeloma, beyin tümörlerinin palyatif tedavisi
- Sodyum tutulması, sindirim kanalı ülseri, protein yıkımı, kas zayıflığı, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksisin baskılanması, bağışıklık sisteminin baskılanması



# Diğer ilaçlar

- Sisplatin
- Karboplatin
- L-Asparaginaz
- Mitotan (o,p'DDD)
- Hidroksiüre
- Prokarbazin

# Sisplatin

- Proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girer; DNA zinciri arasında ve DNA ve protein arasında çapraz bağlar oluşturur; DNA sentezini bozar.
- Osteosarkom, karsinomalar ve mezotelyom.
- Yoğun bulantı, kusma, hafif-orta miyelosupresyon, diüretiklerle birlikte verilmezse öldürücü olabilen nefrotoksisite, anafilaksi, ototoksisite, perifer nöropati, hiperürüsemi, hipermagnezemi,
- **Kedilere verilmez (ani gelişen pulmoner ödem).**





# Karboplatin

- Proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girer; DNA zinciri arasında ve DNA ve protein arasında çapraz bağlar oluşturur; DNA sentezini bozar.
- Osteosarkom, karsinomalar
- Hafif bulantı, kusma, diyare, orta-ağır miyelosupresyon



# L-Asparajinaz

- Asparijinin tümör hücrelerine girişini hidrolize ederek protein sentezini engeller
- Akut lenfoid lösemi ve lenfoma
- Tekrarlanan dozlarda aşırı duyarlılık ve anafilaksi, kanın pıhtılaşmasında bozulma, hepatotoksisite; pankreatit (insanlarda), bağışıklık yanıtlarında (B ve T hücreleri) engellenme



# Mitotane (o,p'DDD)

- Adrenal zona fasciculata ve zona reticularis'i tahrip eder.
- Hipofizer hiper adrenokortikozizm, adrenal kortikal tümörlerin hafifletilmesi
- Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, adrenal yetmezlik, MSS depresyonu, dermatitis.



# Hidroksiüre

- Ribonükleosit difosfat redüktazı tahrip ederek ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere dönüşümünü engeller.
- Polisitemi vera (kan hastalığı), granulositik ve bazofilik lösemi, trombositopeni, menenjiomların araştırılması
- Bulantı, kusma, hafif miyelosupresyon, alopesia, disuri.



# Prokarbazin

- Mekanizması bilinmiyor; belki alkilasyonla DNA, RNA ve protein sentezini engeller.
- Lemfoma, beyin tümörleri
- Bulantı, kusma, miyelosupresyon, diyare

