**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2017- 2018 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTU FORMU**

**DERSİN ADI:** Sitotoksik ilaçlar ve hormonal tedavi

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Prof.Dr. Filiz Çay Şenler

**DÖNEM**: 4

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ**: İç Hastalıkları-1

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **T □ TT□ Ön tanı □ Acil □İ □ K** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**  Kanser kemoterapisi |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  Kanser kemoterapisi ve hormonal tedavi ilkeleri ve sık görülen yan etkileri hakkında bilgi sahibi olur, komplikasyonlarda anamnez alır, fizik muayene yapar, gerekli ön işlemleri yaparak tanı koyar, gerekirse acil tedavisini yapar ve sevk eder. |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**  Antineoplastiklerin sınıflandırılması ve farmakolojik özellikleri  Yan etkiler ve yönetimi  Kemoterapi uygulama koşulları  Kanserde hormonal tedavi yaklaşımı ilkeleri |

**DERS NOTU**

|  |
| --- |
| Günümüzde multimodal (multidisipliner) yaklaşım olarak adlandırılan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının kombinasyonu, pek çok kanserin tedavisinde başarıyı arttırmaktadır. Sistemik bir hastalık olarak kabul edilen kanserin tedavisinde sistemik yaklaşımların önemli yeri vardır. Kanserin sistemik tedavisinde iki temel uygulama söz konusudur. Bunlar biri sitotoksik ilaçlar ve hormonları içeren kanser kemoterapisidir; diğeri ise, immünoterapi yöntemleri ve antianjiogenik ajanların yer aldığı biyolojik tedavidir.  Kanser ilaçlarının geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi zor, uzun ve masraflı çalışmaları gerektirir. Kanser ilacı olarak etki gösterebileceği düşünülen aday maddeler, klinik çalışmalardan önce in vitro hayvan deneyleri ve in vivo hücre kültürü çalışmalarında denenmektedir. Bu adaylar içinden de ancak, farmakolojik testler sonrasında güvenli şekilde üretilebilmiş olan ve preklinik çalışma sonuçları olumlu bulunan az sayıdaki madde insan üzerinde araştırılmaya uygun kabul edilebilir.  Klinik araştırmaların ilk aşaması olan faz I çalışmalarda, ilacın insandaki maksimum tolere edilebilen dozu ve farmakokinetiği incelenir. Ardından gelen faz II'de daha geniş bir hasta grubunda ilacın antitümör etkinliği ve yan etkileri araştırılır. Sonunda Faz III çalışma aşamasına ulaşan ilacın bu kez, standart tedavilerle karşılaştırmalı olarak etkinliği değerlendirilir.          **I-ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI**              Kanser ilaçları değişik mekanizmalarla kanserli hücreleri etkiler. Bu etki, sıklıkla hücre ölümüne yol açmaktır (sitotoksisite), daha seyrek olarak hücreyi öldürmeksizin büyümesini engellemektir (sitostatik etki). En az görülen etki ise, kanserli hücrede diferansiasyonunun indüklenmesidir.              Günümüzde kanser tedavisinde yaşanan en önemli sorunlardan biri ilaç direncidir. Kemoterapi ajanlarına karşı gelişen direnç, ilaçların etki mekanizmaları ile yakından ilişkilidir.  Burada ilaçların sınıflandırılması yapılırken, etki mekanizmaları ve bu gruba özgü direnç gelişim yolları özetlenmiştir.  **ALKİLLEYİCİ AJANLAR VE BENZERLERİ**  **Etki mekanizması**: Bu ilaçlar, pek çok organik bileşikle reaksiyona giren alkil grupları içerir. Hücre içinde nükleik asitlerin, temel olarak DNA'nın alkillenmesi ile sitotoksik etkileri ortaya çıkar. Alkillenen DNA molekülünün onarılması için çalışan enzimler, DNA 'da kırıklar oluşturur ve bunları onaramaz. Sonuçta, DNA'nın replikasyonu ve RNA  transkripsiyonu engellenir.  **Direnç gelişim mekanizması*:*** Bu ilaçlara direnç gelişim mekanizmaları çok iyi bilinmemekle birlikte, temel sorun maliyn hücrelerde DNA onarım kapasitesinin artmasıdır.  **Bu sınıfa giren ilaçlar:** Nitrojen mustard (Mekloretamin), siklofosfamid,ifosfamid, klorambusil, melfalan, busulfan ve tiyotepa klasik alkilleyici ajanlardır. Klasik olmayan alkilleyiciler ise, nitrozüreler (karmustin-BCNU-, lomustin-CCNU, semustin- MeCCNU, fotemustin, streptozotosin), dakarbazin ve prokarbazindir.  **PLATİN KOMPLEKSLERİ**  **Etki Mekanizmaları:**Sitotoksik hedef DNA'dır. Platin kompleksleri düşük klor konsantrasyonunun bulunduğu hücre içi gibi ortamlarda klor atomlarını yitirir ve DNA  da dahil olmak üzere makromoleküllerle bağlanırlar. Oluşan platin-DNA kompleksleri (adduct formasyonu), DNA'nın replikasyonu ve trankripsiyon işlevlerini engelleyerek etki gösterir. Hücre ölümüne yol açan mekanizmalar iyi bilinmemekle birlikte, apopitosizin indüklendiği gösterilmiştir.                                                                                            **Direnç gelişim mekanizması:**Bu ajanlara karşı ortaya çıkan hücresel direnç mekanizmaları çeşitlidir. Bunlar aşağıda sıralanmıştır:  1-                  Hücre içi platin birikiminin azalması ve sonuçta Platin-DNA komplekslerinin azalışı (uptake bozukluğu),  2-                 Hücre içi platin birikiminin azalması ve sonuçta Platin-DNA komplekslerinin azalışı (hücre içi detoksifikasyon sistemlerinin etkisi),  3-                 Platin-DNA komplekslerinde DNA'nın onarım gücünün artışı.  **Bu sınıfa giren ilaçlar:** Bu grupta akciğer maliynitelerinde çok sık kullanılan bir ilaç olan sisplatin (CDDP), okzaliplatin ve karboplatin yer alır. ANTİMETABOLİTLER **Etki mekanizması:** Antimetabolitler, nükleik asit sentezinde yer alan metabolitlerin antagonistleridir ve bu yolla DNA sentezini inhibe ederler.  **Direnç gelişim mekanizması*:*** Biyokimyasal direnç gelişimi multifaktöriyeldir ve reaksiyonun bir ya da birkaç basamağında ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir: İlacın hücre içine girişi yetersiz olabilir (uptake bozukluğu), ilacın hücre içinde aktif metabolitine dönüşümü azalmıştır, hücre içinde inaktif metabolitlerine dönüşümü artmıştır, inhibe edilen substratın miktarı artmıştır, inhibe edilen substratın yapısı değişmiştir ya da inhibe edilen reaksiyon başka bir metabolik yoldan devam etmektedir.  ***Folat antagonistleri:*** Metotreksat, etkisini dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanarak, reaksiyonu dihidrofolatın folik asidin aktif formu olan tetrahidrofolata dönüşümü aşamasında engelleyerek gösterir.  ***Diğer antimetabolitler:*** Bu grupta yer alan ilaçların değişik etki mekanizmaları vardır. Fluorourasil sentetik bir pirimidin antagonistidir. İlaç etkisini aktif metabolitleri aracılığı ile timidilat sentetazı inhibe ederek, hücre DNA ve RNA'sının yapısına girerek gösterir. Sitozin arabinozid ise bir deoksisitidin analoğudur. Gemsitabin yapısal olarak sitozin arabinozide benzeyen ancak, antitümör etkisi çok farklı olan bir nükleosid analoğudur. Merkaptopürin bir pürin nükleozid analoğudur. TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ **Etki mekanizması*:*** Hücre içinde DNA sarmalı birbiri üzerine katlanmış şekilde bulunur. DNA'nın replikasyonu sırasında bu sarmalın açılması gerekir. Bu fonksiyonlar topoizomeraz I ve II enzimleri tarafından düzenlenir. Bu enzimleri inhibe eden ilaçlar bu yolla, DNA polimerazın çalışmasına engel olurlar ve DNA replikasyonu önlenir, sonuçta hücrede apopitotik ölüm  gelişir.  **Direnç gelişim mekanizması*:*** Direnç gelişimi multifaktöriyeldir. Bu mekanizmalardan biri çoğul ilaç direnci (mdr)  geninin over ekspresyonudur. Ayrıca, topoizomeraz I ve II enzimlerinde aktivite değişiklikleri, hücre içinde miktarlarının azalması gibi durumlar da direnç gelişiminde etkilidir.  ***Epipodofilotoksinler:*** Etoposid (Vepesid, VP-16), Podophyllum peltatum adlı bir bitkinin semisentetik türevidir.  ***Kamptotesin türevleri:*** İrinotekan (CPT-11) ve topotekan Camptotheca acuminata ağacından elde edilen, farklı antitümöral etkiye sahip semisentetik türevlerdir. ANTİBİYOTİKLER ***Antrasiklinler:*** Antitümoral etkide antibiyotik olan bu ajanlarda etki, iki şekilde ortaya çıkar: İlki DNA'ya interkalasyonla bağlanmak ve DNA sentezinin bu yolla inhibisyonu; ikincisi ise , topoizomeraz I ve II enzimlerinin inhibisyonu yoludur. Antrasiklinler içinde doksorubisin (adriamisin), daunorubisin, idarubisin, epirubisin yer alır. Ayrıca, bu grup içinde kabul edilen mitoksantron antitümör özellikleri ve etki mekanizması doksorubisine çok benzeyen ancak, doksorubisinden  daha az kardiyak toksisitesi olan sentetik bir ilaçtır.  ***Antrasiklin dışındakiler:*** Bu grupta farklı etki ve özellikte ajanlar bulunur. Mitomisin bir Streptomyces caaespitosus türevidir. Bleomisin bir Streptomyces verticillus türevidir. Aktinomisin D ise bir Streptomyces parvulus türevidir.  **TÜBÜLİN İNHİBİTÖRLERİ (ANTİMİKROTÜBÜL AJANLAR)**  **Etki mekanizması:** Bu ajanlar, hücre içinde mitotik bölünmeyi sağlayan iplikçiklerin yapısındaki tübülin proteininin polimerizasyonunun etkileyerek, bunları instabil duruma getirirler ve sonuçta, mitozu durdururlar. Hücre siklusunun M fazında etkili birer faz spesifik ajandır.  **Direnç gelişim mekanizması:**Direnç gelişimi multifaktöriyeldir. Bu mekanizmalardan biri çoğul ilaç direnci (mdr)  geninin over ekspresyonudur. Ayrıca, glutatyon sistemi ve nitrik oksit de direnç gelişiminde etkilidir.  ***Vinka alkoloidleri:*** Vinkristin bir bitki olan Cantharantus roseus türevidir. Vinblastin, vinkristine benzer özellikte bir ajandır.Vinorelbin ise yeni bir semisentetik vinka alkoloid ajandır.  ***Taksanlar:*** Paklitaksel Pasifik porsuk ağacı olan Taxus brevifolia'nın, dosetaksel ise Avrupa porsuk ağacı olan Taxus baccata'nın kabuklarından elde edilen bir bitkisel alkoloiddir.  **DİĞER AJANLAR** Lasparaginaz: yüksek molekül ağırlıklı bakteriyel bir enzimdir. Hidroksiüre, bir tür antimetabolit olan sentetik bir ilaçtır.   II- KEMOTERAPİNİN UYGULANMASIDOZUN BELİRLENMESİ Kanser ilaçlarında doz genellikle, vücut yüzeyi ya da bazan vücut ağırlığına göre hesaplanır. Bu ilaçlarda dozu belirleyen koşul, her ilacın dozu sınırlayan toksisitesidir ve genellikle bu toksisite  kemik iliği baskılanmasıdır. UYGULAMA YOLLARI ***1-Oral yol:*** Antineoplastik ilaçlar arasında küçük bir grup ajan için, gastrointestinal yoldan emilim yeterlidir ve bunlar oral yoldan uygulanabilirler.  ***2- İntravenöz yol(i.v.):*** Antineoplastik ilaçlar içinde en çok kullanılan yoldur. Üç şekilde i.v. uygulama yapılır:Bu yöntemlerin ilki i.v. bolus, puşe ( ilaç 10-20 ml fizyolojik serumla sulandırılır ve 5-10 dakikada uygulanır), ikincisi i.v. kısa infüzyon ( 50-100 ml çözeltide sulandırılır, 10-30 dakikada uygulanır) ve üçüncü yol i.v. yavaş infüzyon ( 250-1000 ml fizyolojik serumla sulandırılır ve 1 saat ya da daha uzun sürede uygulanır) dur. Ayrıca bazı ilaçlar 24 saat ya da daha uzun sürelerde sürekli infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Kanser ilaçlarının uygulanmasında damar yolu seçimi önemlidir ve periferik venler (ilacın özelliğine göre el sırtı, el bileği, ön kol ve antekübital fossa sırasıyla seçilebilir) ya da bu damarlara girişimin başarısızlığı durumlarında kalıcı venöz yol (Hickman tipi kateterler, venöz portlar) kullanılır. Periferik venler için, uygulanacak ilacın özelliği (vezikan, iritan) ve uygulama süresine göre, kelebek iğne ya da intraket seçilir.  ***3- İntratekal yol:*** Leptomeningeal tutulumda tedavi ve santral sinir sistemi profilaksisinde kullanılır. Bu uygulamadaki gerekçe, pek çok antineoplastik ilacın BOS'a yeterli konsantrasyonda ulaşamaması ve terapötik etkinin zayıf olmasıdır. İntratekal uygulamada metotreksat ve sitozin arabinozid en sık seçilen ilaçlardır. Bu yöntem için ilaçların koruyucusuz hazırlanmış formları kullanılmalıdır.  ***4- İntrakaviter yol***: Periton, plevra, perikard ve mesane gibi boşlukların içine iğne ya da özel kateterler aracılığıyla kanser ilaçlarının uygulanmasıdır. Amaç genellikle bu seröz ya da organlara ait boşluklarda bulunan hastalık için, etkili ilacın bu bölgelerde daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun süreli bulunmasının sağlanarak, terapötik etkinliğin arttırılmasıdır. Bir başka amaçsa, plevra için intraplevral verilen bazı ajanlarla plörodezis oluşturmaktır.  ***5- İntraarteriyel yol:*** Bu uygulamada amaç, tümörü besleyen arter içine antineoplastik ilaçların verilmesi ile daha yüksek konsantrasyonda ilaç düzeyi sağlanarak, terapötik etkinliğin arttırılmasıdır. III- KEMOTERAPİNİN TOKSİSİTESİ VE YÖNETİMİ Kanser kemoterapisinde yaşanan sorunlardan en önemlisi, ilaçların oluşturduğu ve bazan ciddi olan yan etkilerdir. Kanser ilaçlarının oluşturduğu sitotoksisite, kanser hücresi için selektif değildir; hastanın pek çok normal hücresinde daha az oranda da olsa, toksisite görülür. Kemoterapiye ilişkin yaşanan bu sınırlamanın temelinde, kanser hücresinin biyokimyasal yapısının normal hücrelere benzemesi yer alır.  Bu yan etkilerin çoğu ilacın uygulandığı günler ve haftalarda izlenirken, bazı toksisiteler ise ilaç kullanımından yıllar sonra ortaya çıkan geç komplikasyonları oluşturur. Burada toksisiteler sistemlere göre sınıflandırılarak incelenmiştir. HEMATOLOJİK TOKSİSİTE Hematolojik toksisite kemik iliği baskılanması (miyelosüpresyon) başta olmak üzere, kanser kemoterapisinin ortaya çıkardığı tüm hematolojik komplikasyonları içerir. Hemen hemen kanser ilaçlarının tamamında dozu sınırlayan yan etki, kemik iliği baskılanmasıdır. Çok sık görülen bu toksisite, bazan yaşamı tehdit edebilecek derecede ciddi boyutta olabilir. Kemik iliği baskılanması olarak, üç durum tanımlanmıştır. İlki ve en sık karşılaşılanı **nötropeni (granülositopeni)**dir. Kemik iliği baskılanmasının şiddetine göre dereceleme (grade) sistemi değişmektedir, ancak burada National Cancer Instute tarafından önerilen sistem kabul edilmiştir. Buna göre, nötropeni 2000/mm 3 ‘ün altındaki nötrofil sayısıdır. Nötrofil sayısını 500/mm 3 ‘ün altında olması durumuna ciddi nötropeni (grade 4) denir. Kemoterapötik ajanların çoğunda nötropeni, ilacın uygulanmasından 7-14 gün sonra gelişir ve 21-28. günlerde kaybolur. Ancak nitrozüreler, mitomisin C, dakarbazin ve prokarbazin gibi ilaçlarda gecikmiş kemik iliği baskılanması görülür. Bu ajanlarda tedavinin 21-48. günlerinde nötropeni ortaya çıkar ve düzelme 28-56. günlerde olur. Kemik iliği baskılanması pek çok ajan için geçici bir durumken, busulfan uygulamalarında bazan irreversibl olabilir. Ayrıca, nitrozüreler ve mitomisin C kümülatif kemik iliği toksisitesine sahiptir. Kanser ilaçları arasında bleümisin, L-Asparaginaz, sisplatin ve vinkristinde kemik iliği baskılanması doz sınırlayıcı toksisite değildir ve bu ilaçlarla çok seyrek olarak hafif ya da ılımlı nötropeni görülebilir. Nötropeni derecesine bağlı olarak, hastalarda infeksiyon riskini arttırır. Özellikle ciddi nötropeni durumlarında, febril nötropeni olarak adlandırılan, yaşamı tehdit eden ve erken dönemde uygun şekilde tedavi edilmezse ölümcül olan, bakteriyemi ve sepsisle giden infeksiyonlar çok sık olarak görülebilir. Hematopoietik büyüme faktörleri, yüksek doz kemoterapi rejimleri başta olmak üzere bazı özel ilaç uygulamalarında, nötropeni süresini kısaltmak ve derinliğini azaltmak yoluyla, febril nötropenik atakların sayısını ve şiddetini azaltmaktadır. Bunun dışında standart kemoterapi uygulamalarında, özel koşullar dışında hematopoietik büyüme faktörleri kullanılmaz. Nötropeni ile baş edebilmek için genellikle, ilacın dozunun azaltılması yoluna gidilmektedir.  Ayrıca, genel temizlik kurallarına uyma ve ateşi yükseltiğinde hiç zaman kaybetmeden hekime başvurma konusundaki hasta eğitimi de önemlidir. Nötropenik hastalarda bazı durumların dışında, profilaktik antibiyotik kullanımının yararı gösterilememiştir.  **Trombositopeni,** kemik iliği baskılanmasına ilişkin ikinci durumdur ve nötropeniden daha az görülür. Ortaya çıkışı ve düzelme süreleri nötropeni ile benzerdir. Trombositopeni 100 000/mm 3‘ün altındaki trombosit sayısıdır. Bu sorun da yaşamı tehdit edebilir, trombositleri 20 000/mm 3‘ün altında olan hastalarda ciddi kanama diyatezi olasılığı yüksektir. Bu durumda kanamalar önce ciltte purpurik döküntüler şeklindeyken, trombositopeni derinleştikçe dişeti kanamaları, epistaksis ya da gastrointestinal sistemden kanama gibi mukoza kanamaları ve seyrek de olsa santral sinir sistemi kanamaları gibi ölümcül olabilecek klinik durumlar görülebilir.  Trombositopeni profilaksisinde etkili olan bir büyüme faktörü henüz  rutin kullanıma girmemiştir. Ciddi trombositopeni ya da kanama durumlarında tek etkin yöntem, trombosit infüzyonudur.  **Anemi** de kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişebilir. Kanserli hastalarda anemi etyolojisinde pek çok klinik sorun yer almaktadır ve kanser kemoterapisi de bunlardan biridir. Kemoterapiye bağlı anemi eritrositlerin yaşam süresinin uzun olması nedeniyle, genellikle geç dönemde görülür. Platin grubu ajanlarda anemi, kemik iliği baskılanmasından çok eritropoietin yapımının bozulması ile ortaya çıkabilir. Anemi tedavisinde, gerektiğinde kan transfüzyonu ve bazan eritropoietin uygulanabilir.  Kanser ilaçları ile görülen hematolojik sorunlar arasında, kemik iliği baskılanmasınının yanı sıra başka komplikasyonlar da vardır. Bunların içinde, nötrofil ve trombosit fonksiyonlarında görülen kantitatif bozukluklar, mitomisin C uygulamasına bağlı mikroanjiopatik hemolitik anemi ve pek çok ajanda görülen koagülopatiler yer alır. GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE **Bulantı-kusma ve iştahsızlık:** Bu sorunlar pek çok kanser ilacının akut yan etkisi olarak karşımıza çıkar. Sisplatin şiddetli ve uzamış bulantı-kusmaya neden olur. Ayrıca, nitrojen mustard, aktinomisin D, prokarbazin, yüksek doz siklofosfamid, ifosfamid ve daha az olarak antrasiklinler emetojen etkileri yüksek olan ajanlardır. Kanser ilaçlarına bağlı kusmada reseptörlerin kemoreseptör-triger zon, beyin korteksi ve gastrointestinal sistemde yer aldığı saptanmıştır. Hastaların önemli bir kısmında bulantı-kusma psikolojik faktörlelre ilişkili görülmektedir. Bu yan etkiden sorumlu olan çok sayıda mediyatör gösterilmiştir ancak, dopamin ve serotoninen önemlileridir. Kemoterapiye bağlı bulantı-kusmayı önlemek için değişik antiemetikler kullanılır. Bu antiemetikler Tablo1’de özetlenmiştir. Kanser ilaçları ayrıca iştahsızlık, bazı gıdalardan tiksinme, kokulara karşı duyarlılık ve ağızda kötü tad gibi hastaların beslenmesini bozan ve kilo kaybına yol açabilen toksisitelere neden olabilir.  **Mukozit:** Kanser ilaçlarının gastrointestinal sistemin epiteli üzerindeki toksisitesi mukozit şeklinde görülür. Mukozit, ağızdan anal bölgeye dek uzanan epiteli ilgilendirir. Klinik görünüm, sıklıkla stomatit ve diyare, daha seyrek olarak özefajit ve gastrittir. Mukozit bazı ilaçlarda dozu sınırlayan toksisitedir ve pek çok ajanda değişik derecelerde görülebilir. Stomatit, hastanın beslenmesini bozar ya da başta kandida olmak üzere fırsatçı infeksiyonları kolaylaştırabilir. Bu sorunlar hastada morbidite artışı ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilir. Stomatit için spesifik bir profilaksi yaklaşımı bilinmemektedir ve tedavi semptomatik şekilde yapılır (Tablo 1). Hastalara tedavi öncesinde iyi bir ağız bakımı eğitiminin verilmesi yararlıdır. Diyare mukozitin bir parçası olduğu gibi, irinotekan için farklı mekanizmalarla ortaya çıkan doz sınırlayıcı bir yan etkidir. Genellikle hafif ve ılımlı derecede görülen diyare için, diyet hakkında hasta eğitimi yeterli olabilir ve toksisite kendisini sınırlar. Ancak, şiddetli diyarede hastaya parenteral sıvı ve elektrolit desteği ile bazı farmakolojik ajanların uygulanması gerekebilir (Tablo 1).  **Kabızlık:** Kabızlık, periferik nöropatinin otonom sinir sisteminde en sık görülen belirtisidir. Vinkristin başta olmak üzere vinkalar ve serotonin antagonisti olan antiemetiklerin kullanımında karşılaşılan bir yan etkidir. Çok seyrek olarak paralitik ileus kliniğine yol açabilir. Tedavi ve profilakside gaita yumuşatıcılar ya da laksatifler kullanılabilir.  **Karaciğer toksisitesi:** Genellikle az görülen bir yan etkidir. Karaciğer toksisitesi hafif derecede enzim yükselmesi, bazan fibrozis ve siroz, kimi kez ise kolestaz şeklinde görülebilir. Metotreksat başta olmak üzere antimetabolitler ve nitrozürelerde tanımlanan bu yan etki genellikle yaşamı tehdit etmez. Ancak, kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda gelişebilen veno-okluviz hastalık fatal gidişlidir. CİLT TOKSİSİTESİ **Ekstravazasyon:** Bazı kanser ilaçlarının uygulanması sırasında ekstravazasyon olursa, cilt nekrozu gelişebilir. Vezikan ilaçlar olarak tanımlananan bu ajanlar, hiçbir zaman damar dışı yolla uygulanamaz ve intravenöz uygulamada çok dikkatli davranılması zorunludur. Vezikan etkisi en şiddetli olan ilaçların başında aktinomisinD ve antrasiklinler (doksorubisin) gelir, daha az vezikan etkili olan ilaçlarsa nitrojen mustard, mitomisin C, taksol ve vinkalar (vinkristin, vinblastin)dır. Cilt lezyonları ektravazasyonunun derecesine göre, lokal eritemden nekroza dek değişebilir. Vezikan ilaçların uygulanması sırasında eğer kalıcı katater kullanılmıyorso, iyi bir periferik damar yolu seçilmelidir. İdeal damar ön kol venleridir. İlaç mümkün olduğu kadar kısa sürede, damar yıkanarak ve damar yolu sık sık kontrol edilerek uygulanmalıdır. Eğer ekstravazasyon oluşursa, hemen infüzyon kesilmelidir. Kol yukarı kaldırılmalıdır ve o bölgeye vinkalar için ılık, diğer ajanlar içinse soğuk kompresler 24 saat süre ile uygulanmalıdır. Topikal ya da intradermal steroid tedavisi de yararlıdır. Vezikan ilaçlara karşı bazı antidotların uygulanması da önerilmektedir ancak, söz konusu ilaçlar zor sağlandığı için bu yöntemin günlük pratikte değeri çok düşüktür. İlk 24-48 saat içinde düzelme olmazsa, plastik cerrahi ile görüşülmelidir.  **Alopesi**: En sık karşılaşılan cilt toksisitesidir. Hastada dış görünüşü değiştirerek bazı ruhsal sorunlara yol açabilir. Alopesi antrasiklin, taksanlar ve siklofosfamid gibi ilaçların kullanımı sırasında sık görülürken, sisplatin, 5-fluorourasil, vinkristin, vinorelbin ve bleomisinde hafif derecede karşımıza çıkar. Bu yan etki geri dönüşlüdür ve hastanın bilgilendirilmesi gereklidir.  **Diğer cilt toksisiteleri:** Cilt pigmentasyonu, tırnak değişiklikleri, güneş ışığına karşı aşırı duyarlılık ve yara iyileşmesinde gecikme gibi yan ekiler genellikle klinik sorun oluşturmayacak derecede görülür.  PULMONER TOKSİSİTE Bleomisin, nitrozüreler, metotreksat, sitozin arabinozid, mitomisin C, prokarbazin ve bazı alkilleyici ajanlarla bazı hastalarda akciğer toksisitesi görülmektedir. Bu hastalarda genellikle pnömonitis olarak akut, nitrozüre ve bleomisin kullanımında ise, pulmoner fibrozis şeklinde kronik solunum fonksiyon bozukluğu kliniği gözlenebilir. Bu açıdan en önemli ajan olan bleomisinde dozu sınırlayan yan etki akciğer toksisitesidir. İlaç %10 oranında pnömonitis yapar. Olguların bir kısmı steroid tedavisinden yarar görürler. Bu toksisite ilerlerse, seyrek görülen ve ölümcül olan pulmoner fibrozise dönüşür ve etkin tedavisi yoktur. Bleomisin kümülatif dozunun 250 ünite/ m 2  'nin üzerine çıkması durumu, 70 yaşın üzerindeki kişiler, daha önce pulmoner sorunun varlığı, pulmoner ışınlamanın yapılmış olması gibi koşulların bulunduğu hastalar yüksek risk taşır.  **KARDİYAK TOKSİSİTE**  Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin gibi antrasiklinlerin dozu sınırlayan toksisitesi kümülatif kardiyomiyopatidir.   Akut kardiyak toksisite genellikle seyrek görülen, dozdan bağımsız, aritmilerle giden ve hafif derecede olan bir kliniğe sahiptir. İlaca bağlı gelişen kardiyak toksisitede önemli olan, kümülatif ( 550 mg/ m 2  total dozunun üzerinde) gecikmiş toksisite tipidir. Bunun sonunda, uygulamadan uzun süre sonra  ortaya çıkabilen konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Bu yan etki doksorubisin  ve doksorubisinol adlı metabolitin değişik mekanizmalar sonucunda, demir varlığında serbest radikallerin miyokard dokusunda oksidasyonu indüklemesi  ile ortaya çıkar. Özel histolojik bulgular gözlenir.  Klinik bulguların 400 mg/ m 2  total dozunun altında seyrek olarak görülmesine karşın, bu dozda subklinik kardiyak hasar sıktır. Miyokard hasarı klinik uygulamada rutin şekilde, ekokardiyografik yöntemle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçülmesi yoluyla periyodik olarak izlenir. Özellikle, 70 yaşın üzerinde hastalar, başka kardiyak toksisitesi olan ilaçlar kullanan ya da kardiyak morbiditesi olan ile mediasten ya da kalp bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalar yüksek risklidir. Ayrıca, yüksek dozda uygulanan siklofosfamid de kardiyak toksisiteye neden olabilir. NEFROTOKSİSİTE Sisplatin için dozu sınırlayan yan etki nefrotoksisitedir. Ayrıca ifosfamid,mitomisin C ve yüksek doz metotreksat da nefrotoksik ajanlar arasındadır. Sisplatin renal glomerüler filtrasyon hızında kalıcı bozulmaya yol açabilir ancak, renal tübüler fonksiyonlar genellikle düzelir. Nefrotoksisitenin derecesi ilacın uygulanma şekil ile yakın olarak ilişkilidir ayrıca, diğer nefrotoksik ilaçların kullanımı da bu konuda etkilidir. Sisplatine bağlı renal hasarda, ciddi elektrolit kaybı ile giden tübüler disfonksiyonun önemi de düşünülmektedir. İlaca bağlı hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, bazan hiponatremi tanımlanmıştır. Ayrıca, seyrek olarak hiperürisemi ve uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu görülebilir. Kümülatif ya da gecikmiş nefrotoksisite genellikle önemli bir klinik sorun oluşturmaz. Nefrotoksisiteden korunmak için, sisplatin uygulaması intravenöz yolla 2-120 saatlik infüzyon şeklinde (en kısa infüzyon süresi 30 dakika) yapılmalıdır. Sisplatin izotonik NaCl solüsyonları içinde uygulanmalı ve  %5 dekstroz solüsyonu (klor içermediği için) ile  alüminyum iğne ya da infüzyon setleri kullanılmamalıdır. İlacın uygulanması sırasında dozla ilişkili olacak şekilde, en az 2 litre izotonik NaCl solüsyonu ve gerekirse 20- 40 mg furosemid, 12.5-25 g mannitol gibi diüretikler kullanılmalıdır. Ayrıca, intravenöz yolla 10-20 mEq  potasyum klorür ve serum magnezyum düzeyine göre magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Bu önlemler, zorunlu diürez sağlayarak ve elektrolit dengesini koruyarak nefrotoksisiteden sakınmaya yöneliktir. Farmakokinetik çalışmalar, sisplatinin i.v. bolus, 3 saatlik ya da 24 saatlik i.v. infüzyonları arasında etkinlik yönünden fark olmadığını göstermiştir. Sisplatin uygulaması planlanan hastada tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarına yönelik değerlendirme yapılmalıdır; kreatinin klerensi 50 ml/dakikanın altında olan hastalarda ilaç kontrendikedir. Kronik diyaliz hastasında uygulama için sakınca yoktur ancak, ilaç diyalizata geçmez.  **HEMORAJİK SİSTİT**  İfosfamid ve yüksek doz siklofosfamid için dozu sınırlayan yan etki hemorajik sistittir.  İlacın aktif metaboliti olan akrolein, üriner epitelde spesifik toksisite oluşturur. Hemorajik sistiti önlemek için her zaman ilaçla birlikte  mesna (sodyum-2-merkaptoethanesülfonat) ve parenteral sıvı tedavisi uygulanmalıdır. NÖROTOKSİSİTE Kanser ilaçlarına bağlı nörotoksisite üç şekilde gözlenebilir.  1- Periferik nöropati: En sık görülen nörotoksisitedir. Vinkalar, sisplatin, taksanlar, prokarbazin ve etoposid bu yan etkinin sık görülebildiği ajanlardandır. Vinkristin için dozu sınırlayan toksisite nöropatidir.  Bu yan etki, genellikle sensori-motor ve otonomik nöropati şeklinde görülür.  Hastalarda ilk ve en sık görülen belirti el ve ayak uclarında olan, simetrik parestezi, daha sonra halsizlik, kas ağrısı ve duyu kaybıdır. İlk motor bulgu Aşil tendon refleksi kaybıdır. Bunu düşük ayak şeklinde motor disfonksiyon izler; eğer ilaca devam edilirse, seyrek olarak kuadripareziye dek gidebilen motor kayıplar oluşabilir. Otonomik nöropati ise sıklıkla kabızlık, seyrek olarak ileus ve mesane atonisi şeklinde görülebilir. Hastalarda nöropati bulguları yakından izlenmelidir ve vinkristin düşük ayak ortaya çıktığında kesilmelidir. Barsak fonksiyonların düzenlemek için gaita yumuşatıcılar ve bazan ilaca bağlı ileusta metoklopramid kullanılabilir.  2- Santral nöropati : Akut ensefalit şeklinde izlenen bu yan etki, ifosfamid, L-Asparaginaz, yüksek doz metotreksat ve 5-fluorourasil uygulamalarında görülebilir. İfosfamid metaboliti olan klorasetaldehit yoluyla, santral sinir sitemi üzerinde toksisite oluşturabilir. Değişik derecelerde olan bu nörotoksisite konfüzyon, hallüsinasyonlar, konvülsiyon, koma ve çok seyrek ölüm şeklinde görülebilir. Bu toksisiteyi sisplatin ve sedatif kullanımı arttırabilir. Ensefalopati geliştiğinde ilacı kesmenin yanında, antidotu olan metilen mavisini i.v.yolla uygulamak yararlıdır; ayrıca ifosfamidi % 5dekstroz solüsyonları içinde infüze etmenin koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir.  3- İntratekal ilaç uygulamalarında görülen nörotoksisite: İntratekal metotreksat ve sitozin arabinozid uygulamalarında görülen nörolojik yan etkiler akut, subakut ve gecikmiş nörotoksisite şeklinde tanımlanabilir. Araknoidit, miyelopati ya da kronik ensefalopati klinikleri gözlenebilir.         HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI Taksanlar için hastaların yaklaşık %40'ında ciltte flaşing, hipotansiyon, bronkospazm ve bradikardi, ayrıca ürtiker, angioödem şeklinde görülen hipersensitivite reaksiyonları önemli bir yan etkidir. Bu reaksiyonların yaklaşık yarısı ilacın verilişinin ilk 3-5 dakikasında ortaya çıkar ve kullanılan çözücü Cremophor EL’ye bağlıdır. Anafilaksi gibi ciddi allerjik reaksiyonlar sadece % 2 olguda gözlenir. Hastalarda paklitaksel ve dosetaksel uygulaması öncesinde premedikasyon yapılmasının, allerjik reaksiyonları büyük ölçüde önlediği gösterilmiştir. Premedikasyonda glukokortikoid ve antihistaminikler kullanılır. Allerjik reaksiyonları önlemek için yapılan premedikasyonun planı şöyledir: Uygulamadan 12 ve 6 saat oral ya da i.v. 10-20 mg deksametazon (ya da eş değeri) ile ilaçla birlikte (30-60 dakika içinde) 50 mg i.v. difenhidramin+ 50 mg i.v. ranitidin+ 10-20 mg i.v. deksametazon.         GONADAL DİSFONSİYON Alkilleyiciler başta olmak üzere pek çok kanser ilacının kullanımında gonadal disfonksiyon görülür. Bu yan etki erkek hastalarda empotans ve ereksiyon bozuklukları, libido kaybı, jinekomasti; kadınlarda oligo-amenore ve menopozal sendrom şeklinde görülebilir. Her iki cinste infertilite gelişebilir ancak, gençlerde gonadal fonksiyonların geri dönme olasılığı yüksektir. Ayrıca, gebeliğin ilk üç ayında kanser ilaçlarının uygulanması intrauterin ölümler ve doğmalık anomalilere yol açar.  **GEÇ YAN ETKİLER**  Kemoterapi sonrasında şifa ve uzun süreli sağkalımın sağlandığı hastalarda tedavinin geç toksisitesi gözlenebilir. Bunların başında ikincil maliyniteler gelmektedir. Alkilleyiciler, prokarbazin, antrasiklinler ve etoposid başta olmak üzere pek çok antineoplastik ajan, akut miyelositer lösemi (latent periyod 3 yıldan az), non-Hodgkin lenfoma (latent periyod 4-5 yıl) ve solid tümörler (latent periyod 10 yıldan uzun) gibi ikincil maliynitelere yol açabilir. Diğer geç toksisiteler arasında kardiyak ve pulmoner sorunlar, entelektüel işlevlerde bozukluklar ve infertilite yer alır. IV--KOMBİNE KEMOTERAPİ İLKELERİ             Klinik uygulamada yeri olan pek çok tedavi protokolü kombine kemoterapi olarak adlandırılan, birden fazla antineoplastik ajanın birlikte kullanılmasından oluşur. Maliynite tedavisinde tek başına etkili olduğu bilinen ilaçlar bir araya getirilir. Bu yaklaşımda şunlar amaçlanır:  1-                              **Terapötik etkinliği arttırmak:** Tek ajanın dozunu arttırmak  etkinliği artırırken, aynı zamanda ilacın dozu sınırlayan yan etkileri nedeniyle ciddi sorunlar yaratabilir. Oysa etkili ve doz sınırlayıcı toksisiteleri farklı olan ilaçlar birlikte uygulanırsa, bu sakınca kalkar ve terapötik etkinlik artar.  2-     **İlaç direncini yenmek:** Farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanımı, sitokinetik ve biyokimyasal ilaç direncini azaltma olanağını sağlar.  3-     **Biyokimyasal modülasyon sağlamak:** Antineoplastik bir ajanın terapötik etkinliğini, antitümöral olmayan kimyasal maddeler kullanarak arttırmak biyokimyasal modülasyon şeklinde tanımlanır. Buna en iyi örnek, 5-fluorourasil ile folinik asit (lekovorin) arasındaki etkileşimdir. Ayrıca, interferon ile levamizol de  5-fluorourasil için uygun biyomodülatörler arasındadır.  4-     **Yan etkileri azaltmak (kurtarma-rescue):** Bu yaklaşımda kombinasyonu oluşturan ilaçlardan biri, diğerinin normal dokularda çok tehlikeli olan yan etkisini önlemek amacıyla kullanılan ve antitümör etkisi olmayan bir ajandır. Bu uygulama için, yüksek doz metotreksat tedavisi ile folinik asit kurtarma rejimi iyi bir örnektir.  Kombine kemoterapi uygulamalarında başarı için, ilaçların optimal doz ya da doz yoğunluğunda (mg/m2 x hafta) ve optimal yolla kullanılması zorunludur.    **V- KEMOTERAPİ UYGULAMA KOŞULLARI**  Antineoplastik kemoterapi, kanser gibi ciddi komplikasyon ve sorunlar taşıyan bir hastalıkta uygulanan, pahalı ve çok toksik ilaçları içeren bir tedavidir. Tedaviye başlamadan önce bazı koşulların sağlanması tıbbi, etik ve yasal sorunların ortaya çıkmaması için  gereklidir. Bu zorunlu koşullar aşağıda tanımlanmıştır:  1-                                         İlk koşul, **histolojik olarak maliynite tanısının bulunması** zorunluluğudur.  2-                                        Tanı sonrası ikinci aşamada **hasta ve tümörle ilişkili prognostik değerlendirmenin yapılması** gereklidir. Tümöre ilişkin faktörler arasında klinik evre ve greyd başta olmak üzere klinik, patolojik ve bazan moleküler düzeyde, prognostik bilgi veren incelemeler bulunur. Hastaya ilişkin faktörler ise hastanın yaşı, kanser dışı morbiditelerin varlığı ve hastanın performans durumudur. Hastanın performans durumunun belirlenmesi, tedavi planının yapılması kadar, tedavinin yanıtı ve toksisitesinin izlenmesinde bilgi veren bir prognostik değerlendirmedir. Performans durumunun değerlendirilmesi hakkındaki sınıflandırma Tablo 3’de özetlenmiştir.  3-                                        Kullanılacak **antineoplastik ajanlar hakkında yeterli farmakolojik bilgiye sahip olunmalıdır**. İlacın tümör üzerindeki etkinliği, farmakokinetik özellikleri, diğer ilaçlarla etkileşimi ve yan etkileri ile tedavisi planlanan kanserli hastaya bu yönlerden uygunluğu değerlendirilmelidir.  4-                                        **Tedaviden beklenen yarar ve tedavi amacı gerçekçi olarak belirlenmelidir.** Kemoterapi ile akut lösemiler, Hodgkin hastalığı, agresif non-Hodgkin lenfoma ve germ hücre tümörleri gibi bazı maliynitelerde şifa sağlanması olasılığı çok yüksektir. Bu durumlarda küratif amaç söz konusudur.  Kemoterapinin şifa sağlayamadığı ancak, yaşamı uzatıcı etkisinin olduğu maliyniteler arasında küçük hücreli akciğer kanseri, ekstragonadal germ hücre tümörleri ve bazı çocukluk çağı tümörleri sayılabilir.  Kanser kemoterapisinin en sık kullanım amacı ise, palyatiftir. Bu uygulama türünde yaşamı uzatıcı etki minimaldir, tek amaç maliyniteye ilişkin belirtileri gidererek hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu grupta başta küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere, pek çok metastatik ya da nüks kanser yer alır. Kemoterapiye dirençli kabul edilen maliyniteler arasında ise, nüks ya da metastatik serviks, pankreas, karaciğer, tiroid, böbrek ve beyin tümörleri sayılabilir. Ayrıca, multimodal yaklaşımlar içinde adjuvan sistemik tedavi de önemlidir. Küratif lokal tedavi (sıklıkla cerrahi tedavi) sonrasında yüksek riskli olduğu bilinen hasta grubunda, mikroskobik düzeydeki kanser hücrelerini hedefleyen tedavi yaklaşımı adjuvan tedavi olarak tanımlanır. Sistemik adjuvan tedavinin günlük rutin uygulamada kullanılabilmesi için, bu tedavi ile nüks oranlarının azaltıldığı ve nükssüz sağkalımın uzatıldığı kanıtlanmalıdır. Günümüzde meme, kolorektal, nazofarinks ve over kanserleri ile osteosarkomda adjuvan sistemik tedavinin başarısı gösterilmiştir.  5-                                        Adjuvan tedavi amaçlı uygulama dışındakilerin tümü için, **tümörün kemoterapiye yanıtının değerlendirilebilir olması ve düzenli olarak yanıtın ölçülmesi gereklidir.** Bunun için tedavi öncesi tümörün ölçülmesi zorunludur. Tümörün ölçülme şekilleri koşullara göre değişebilir. Bazı lezyonlar fizik muayene ile değerlendirilebilir. Kimi durumlarda tümörle ilişkili bazı biyokimyasal değerler (karaciğer metastazında GGT- gama glutamil transpeptidaz ve alkalen fosfataz değerleri yükselir) ve tümör belirleyiciler, yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterebilir. Ayrıca, değişik görüntüleme yöntemleri de önemli takip ölçütleridir. Tablo 4’de tümörün kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesine ilişkin yanıt ölçütleri özetlenmiştir.  6-                                        Kanser kemoterapisinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için, olası yan etkiler ve maliynite ile ilişkili komplikasyonlara karşı yeterli destekleyici tedavi olanaklarının bulunması gereklidir. Bunun ilk koşulu, uygulama öncesinde hastanın ve hasta yakınlarının kemoterapi yan etkileri ile doktora başvurmayı gerektiren durumlar hakkında bilgilendirilmesi zorunluluğudur. Ayrıca, hastanın kültürel, sosyal ve ekonomik koşulları da iyi bilinmelidir. Yeterli müdahalenin yapılabileceği bir tıp merkezinden uzak yaşayan ve tedaviye uyumu bozuk hastalarda, sadece palyatif amaçlı toksik tedaviler planlanırken, ortaya çıkabilecek tıbbi ve etik sorunlar iyi düşünülmelidir.    **KANSERDE HORMONAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**  Bazı kanser türlerinde hormonal faktörlerle yakın etyolojik ilişki tanımlanmaktadır. Halen mekanizması tartışmalı olsa da, meme, endometrium ve prostat kanserlerinde endojen ve eksojen hormonlar,  karsinogenezde inisiasyon ve promosyon aşamalarında etkili olmaktadır. Meme kanseri hücre kültürlerinde östrojenin reseptörlere bağlanarak farklı hücre büyüme faktörlerinin sentezine yol açtığı gösterilmiştir. Meme ve endometrium kanserinde hastaların hormonal tedavi yaklaşımlarına duyarlı olup olmadığı, tümör dokusunda immünhistokimyasal yöntemlerle saptanan östrojen ya da progesteron reseptörlerinin (ER, PR) varlığı ile anlaşılır. Ancak, prostat kanseri için reseptör varlığı prediktör değildir ve uygulanmaz. Hormonal tedavi yaklaşımında temel ilke, hormonu bağlayan reseptörlerin bloke edilmesi ya da endojen hormon sentezinin inhibisyonu şeklindedir. Bu şekilde kanserde hormon bağımlı progresyon engellenerek tedavi sağlanır.       Gonadal hormon sentezinin ablasyonla ortadan kaldırılması tarihsel önem taşıyan ilk hormonal tedavi yaklaşımlarıdır. Bu amaçla meme kanserli hastalarda ooferektomi, hipofizektomi ve adrenalektomi, overe radyoterapi ile erkeklerde orşiektomi girişimleri uygulanmıştır. Günümüzde bu yaklaşımların yerini farmakolojik tedavi almıştır. Başlıca tedaviler aşağıda sıralanmıştır.  **LHRH (LUTEİNİZİNG HORMON RELEASİNG HORMON)- GnRH (GONADOTROPİN RELEASİNG HORMON) ANALOGLARI**  Premenopozal meme kanserli hastalarla ileri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Goserelin ve leuroprolid sentetik LHRH analoğu olan ilaçlardır.  **Etki mekanizması**:  Doğal LHRH hipotalamustan sentezlenen ve ön hipofizden LH ve FSH salınımını uyaran bir dekapeptitdir.  Farmakolojik düzeyde LHRH, önce LH ve FSH ve bunlara bağlı olarak over ve testisten seks hormonları sentezini artırır.  Bu 2-4 hafta sürebilir ve ardından reseptör down regülasyonu gelişir ve gonadlardan hormon sentezi inhibe olur. İlacın uygulandığı süre içinde hastalarda geçici medikal kastrasyon ortaya çıkar. İlaç kesilince seks hormonu sentezi normale döner. Uygulamanın ilk2-4 haftasında metastatik hastalarda klinik bulgularda artış gözlenebilir, bu duruma” flare etki” denmektedir. Polipepid yapısından ötürü oral yolla etkisizdir,  cilt altı yolla uygulanır.  **Yan etkileri*:*** Her iki cinste de en sık ateş basması ve libido kaybı görülür. Kadınlarda amenore, erkeklerde empotans, jinekomasti ve testiküler atrofi ortaya çıkar. Kardiyak yan etkileri önemlidir, iskemi, aritmiler ve hipertansiyon görülebilir.  Bunların yanında osteoporoz, hiperlipidemi de görülebilir.  **ANTİÖSTROJENLER- TAMOKSİFEN**  Antiöstrojenler içinde en yaygın kulanılan ajan tamoksifendir.  Menopozal durumdan bağımsız olarak meme ve endometrium kanserinde etkilidir. Fulvestrant da tamoksifene dirençli hastalarda etkinliği olan saf antiöstrojen ilaçtır.  **Etki mekanizması**:  Östrojen reseptörü  blokajı yanında, menopozal duruma göre  farklı östrojenik ve nonendokrin etkileri vardır.  Oral yolla etkilidir. Karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşür ve pek çok ilaçla farmakokinetik etkileşimi tanımlanmıştır.  **Yan etkileri*:*** En sık olarak ateş basması, bulantı-kusma görülebilir. Postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler sistem ve kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkisi vardır.  Vaginal kanama,  endometrium kanseri riskinde artış postmenopozal hastalarda ortaya çıkabilir. Jinekolojik yan etkileri nedeniyle hastaların düzenli olarak pelvik muayene ve ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçülerek yıllık izlemi gereklidir. Seyrek olarak lökopeni, venöz tromboz, GİS yan etkileri, göz toksisitesi görülebilir.  **MEME KANSERİNDE AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ**  Postmenopozal kadınlarda temel östrojen kaynağı over değildir. Adrenal bez, perferik yağ dokusunda androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile sentezlenen östrojen varlığı söz konusudur.  Aminoglutetimid ilk aromataz inhibitörüdür ve potent değildir. Günümüzde yeni geliştirilmiş etkili ilaçlar vardır. Nonsteroidal yapıda olan anastrozol ve letrozol ile steroidal eksemestan başlıca kullanılanlardır. Temel olarak postmenopozal hastalarda etkilidir, ancak yeni çalışmalarda premenopozal hastalarda LHRH ile birlikte kullanımı bildirilmektedir.  **Etki mekanizması**:  Östrojen yapımında katalizör olan aromatazı inhibe ederek etki gösterirler. Oral yolla uygulanırlar. Etkinlik ve yan etki profilleri benzerdir..  **Yan etkileri*:*** En sık olarak ateş basması, eklem ve kas ağrıları görülür. Osteopeni ve osteoporoz ile kardiyovasküler sistemde yan etkiler ortaya çıkabilir.  Jinekolojik yan etkileri bulunmamaktadır. Seyrek olarak tromboz, hiperlipidemi ve hepatik disfonksiyon izlenebilir.  Bu ajanların dışında günümüzde az kullanılan progesteronlar da hormonal ajanlardandır.  **ANTİANDROJENLER**  İleri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılan antiandrojen ajanlar nonstreoidal yapıda olan flutamiddir.  **Etki mekanizması**:  Androjen yapımını etkilemez. Bu ilaçlar, hücre içine androjen girişini ve hedef dokulara bağlanmasını engeller. Tek başına ya da LHRH agonistleri ile birlikte kullanılabilir. Oral yolla etkilidir.  **Yan etkileri*:*** En sık olarak ateş basması, libido kaybı, empotans, jinekomasti ve daha seyrek olarak diyare ve hepatik disfonksiyon görülebilir. |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tıbbi Onkoloji. Editör:  Prof. Dr. Fikri İçli.   ANTIP Yayınları.  2. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th. Edition  3. Goldman-Cecil Medicine 25th Edition    Elektronik Kaynaklar:  1.  2.    Diğer Kaynaklar: |

|  |
| --- |
| **Dersle ilgili kısa sınav soruları ve/veya doğru-yanlış soruları**  1-                               Sitotoksiklerin en sık görülen ortak doz sınırlayıcı yan etkisi…………………  dır.  2-                              Kümülatif organ toksisitesi ile ilaç eşleştirmesi:             Miyokard-            Akciğer-    3-                              Nefrotoksik ilaçlar………………………………………………………..  4-                              Hemorajik sistit yapan ilaçlar…………………………………………….  5-                              Sitotoksiklerle ortaya çıkan yan etkilerden profilaksinin mümkün olmadıkları üç yan etki şunlardır:  6-  7-                              İlaca bağlı bulantı-kusma profilaksisinde kullanılan ilaçlar…………..dır.  8-  9-                              Hormonal tedavi yaklaşımlarına duyarlı maliyniteler……………..   ve…dır.              Tümörde hormon reseptörlerini bloke eden ilaçlar kadında……  erkekte …..dır. |