

# KANSER KEMOTERAPİSİ İLKELERİ VE ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

---

DİCLE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN

# KANSER

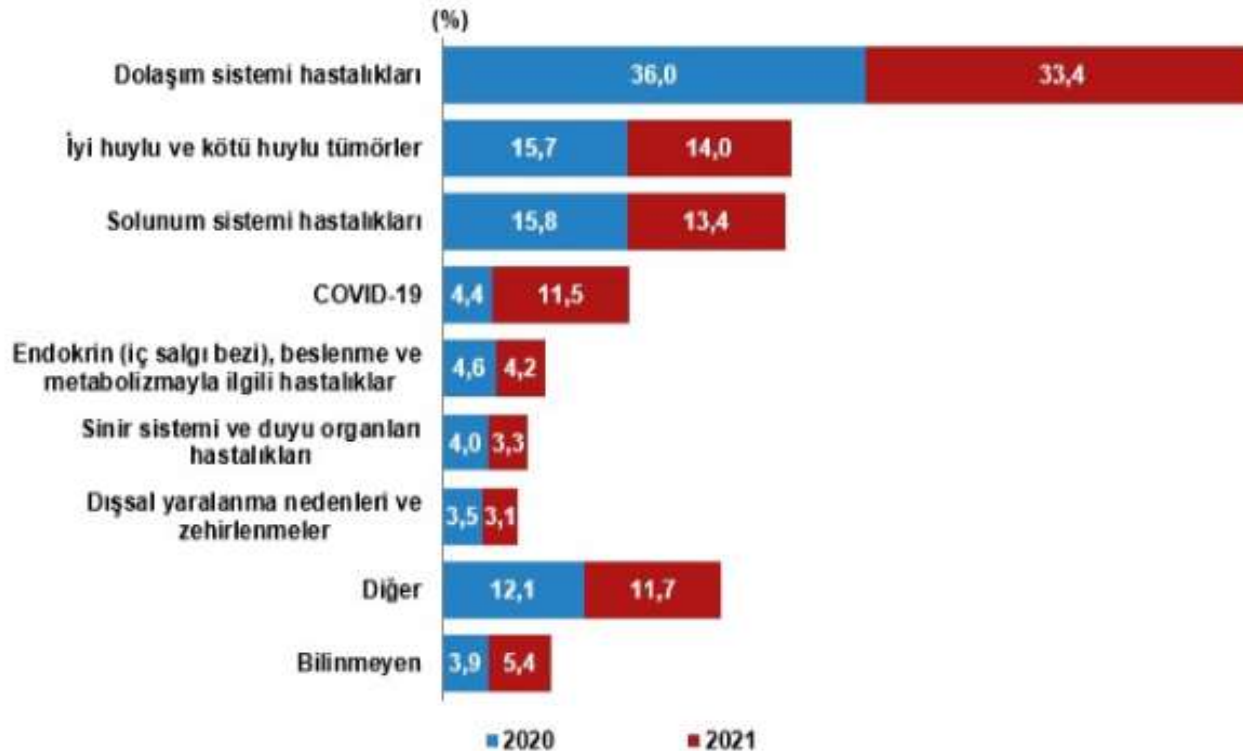
- Organizmada hücrelerin **kontROLSÜZ bir şekilde çoğalması**, büyümesi, çevredeki ve uzaktaki dokulara yayılması (metastaz) sonucunda ilgili dokuların yada tüm vücutta fonksiyon bozukluğuna yol açan bir hastalıktır.
- Kanserlerin **%10-15'nin kalıtsal** olduğu geriye kalan **%85-90'lık** kısmını ise; yaşam boyunca canlı hücrelerdeki DNA'nın mutajenlere maruz kalması, hücre DNA'sındaki hafif progressif değişiklikler ve replikasyonda hatalar oluşması ile şekillendiği düşünülmektedir.

- Bulundukları organ ve hücre tipine göre isimleri değişen **100'den fazla farklı kanser türü** bulunmaktadır.
- Türk İstatistik kurumu 2020 verilerine göre ise Türkiye'de yılda 200 binden fazla yeni tanı ile oldukça yaygın olarak kanser görülmektedir. Akciğer, meme, kolon, prostat ve mide kanserleri en yaygın görülen kanser türleri arasında yer almaktadır.
- Türkiye'deki toplam ölüm nedenleri incelendiğinde, 2021 yılında %33,4 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer alırken bu ölüm nedenini %14,0 ile iyi huylu ve kötü huylu tümörler takip etmektedir (TÜİK-2021)

## Ölüm nedenleri arasında dolaşım sistemi kaynaklı hastalıklar ilk sırada yer aldı

Ölümler nedenlerine göre incelendiğinde, 2021 yılında %33,4 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer aldı. Bu ölüm nedenini %14,0 ile iyi huylu ve kötü huylu tümörler, %13,4 ile solunum sistemi hastalıkları izledi.

Nedenlere göre ölüm oranı, 2020, 2021

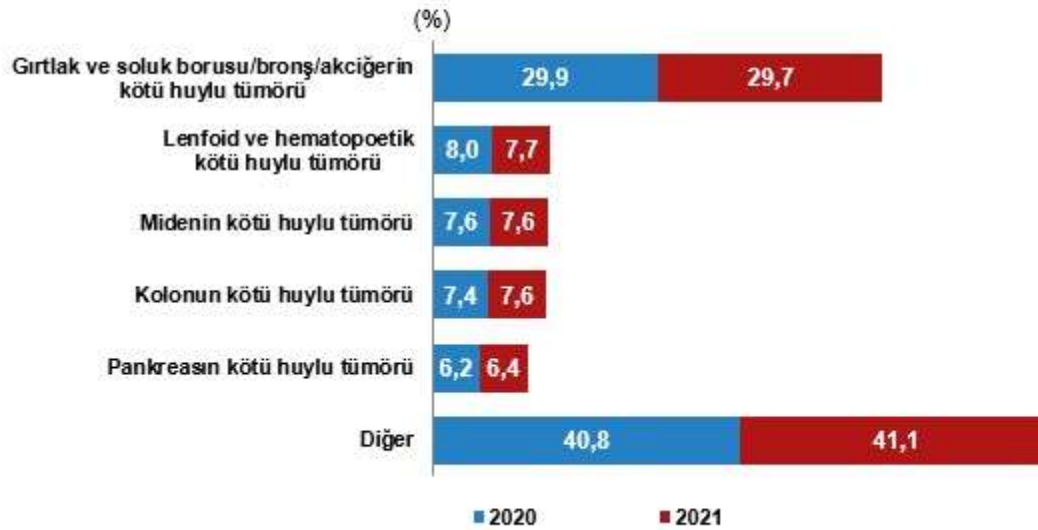


Dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümlerin %41,8'ini iskemik kalp hastalığı oluşturdu

## Tümörden kaynaklı ölümlere en çok gırtlak ve soluk borusu/bronş/akciğer tümörü neden oldu

İyi ve kötü huylu tümörlerden kaynaklı ölümler alt ölüm nedenlerine göre incelendiğinde, ölenlerin %29,7'sinin gırtlak ve soluk borusu/bronş/akciğerin kötü huylu tümöründen, %7,7'sinin lenfoid ve hematopoetik kötü huylu tümöründen, %7,6'sının midenin ve kolonun kötü huylu tümörlerinden öldüğü görüldü.

### İyi ve kötü huylu tümörlerden ölenlerin oranı, 2020, 2021



Grafikteki rakamlar, yuvarlamadan dolayı toplamı vermeyebilir.

- Kanserli hücrenin özellikleri:
  - KontROLSÜZ çoğalma**
  - Farklılaşamama ve fonksiyon kaybı**
  - İnvaziv davranış**
  - Metastaz**

- Kanser; hücre içinde bir dizi genetik değişiklikler sonucu oluşur;
- Örneğin mutasyon sonucu p53 gibi tümör supresör genler **inaktive** olabilir
- Ve/veya onkogenler **aktive** olabilir.

# KANSERİN NEDENLERİ

- Yaş
  - Cinsiyet
  - Kalıtım
  - Irk
  - Bağışıklık
  - Hormonal sistem
  - Stres
  - Serbest radikaller
- Coğrafik ve bölgesel etkenler
  - Beslenme bozukluğu
  - Bazı virüs ve parazitler
  - Radyoaktivite
  - Kimyasal maddeler
  - Sigara ve alkol kullanımı
  - Çevre kirliliği



# 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 (yassı) 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**

- T, N,M sonuçları birleştirilerek kanserin evresi belirlenir. Evre Romen rakamlarıyla 1'den 4'e (I, II,III, IV) kadar yazılır.
- 
- Evre 0 kanser teşhisi konduğunda, kanser başladığı yerde sınırlıdır ve çevre dokulara yayılmamış anlamına gelmektedir.
- Evre 0 kanser, **karsinoma in situ** olarak da adlandırılmaktadır.

- **Metastaz**
- Kanserin bu kadar ciddi olmasının temel nedeni, vücuda **yayılabilme kabiliyetidir**
- Kanser çok basamaklı bir süreçtir ve hücre bölünmesinin kontrol kaybı sonucunda meydana gelerek başlangıçta tümör oluşumuna yol açar ve bunu metastatik yayılım izler.
- 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 ışınlama genellikle başarıyla tedavi edilebilir ve hasta iyileşir.
- ❖Bununla birlikte, kanser metastatik hale geldikten sonra tespit edildiğinde, tedaviler çok daha az başarılı olur.

# Kanserde Tedavi Yöntemleri

- **-Kanserde Geleneksel Tedavi Yöntemleri**
  - Cerrahi operasyon
  - Kemoterapi
  - Radyasyon tedavisi
  - Hedefleme
  - İmmünoterapi

# 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



# Antineoplastik kemoterapisi

- Antineoplastik kemoterapinin ana ilkesi: hastanın veya konağın **sağlıklı hücrelerine zarar vermeksizin** tümörün büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir.
- Ancak, sağlıklı doku ve tümör dokusu arasındaki benzerlikler antineoplastik ilaçların **seçiciliğini olumsuz yönde etkilemektedir.**

- Bugün kanser kemoterapisinde kullanılan antineoplastik ilaçların çoğu, **barsak epiteli, kıl folikülleri, kemik iliği kök hücreleri** gibi sağlıklı dokuları etkiler.
- Bu ilaçların **mutajenik, teratojenik ve karsinojenik** etkileri de söz konusudur.
- Antineoplastik ilaçların **terapötik indeksleri**, antimikrobiyal ilaçlara göre oldukça..... ve **yan etkileri .....**

# Antineoplastik kemoterapide ilaçların etkinliğini kısıtlayan faktörler

- Antineoplastik ilaçların çoğu **sitotoksik** etkileriyle **malign hücrelerin** büyüme ve çoğalmalarını önler ve onların ölümüne yol açarlar.
- Kansere kemoterapisinin çoğu zaman **metastatik hastalık** durumlarında şifa anlamında başarı sağlamak mümkün olmamaktadır.
- **Bunun önemli bir nedeni, bazı faktörlerin ilacın tümör hücresi üzerindeki etkinliğini kısıtlamasıdır. Bu faktörler;**

# A. Tümör biyolojisi veya tümör-ilaç etkileşmesi ile ilgili faktörler

- **1. İlaçla hücrelerin Öldürülmesi:**

- Belirli bir süre ve dozda uygulanan **döneme özgü olmayan** sitotoksik bir kanser ilacı belli sayıda değil **belli yüzdede** kanserli hücreyi öldürür!
- Malign hücre sayısında gözlenen azalma **üssel (eksponansiyel)** niteliktedir.
- Üssel azalma, antineoplastik ilaçların **sikluslar halinde tekrarlanmasını ve kombine** olarak kullanılmalarını gerektiren nedenlerden biridir.

❖ **Tümör heterojenliğinde**, özellikle **ilaç direnci gösteren klonlar**, tek başına tedavi başarısını azaltan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

- **2. Antineoplastik ilaçların hücre siklusunun dönemine özgü olup olmaması:**
- Antineoplastik ilaçlar, etkinliklerine göre iki gruba ayrılır; **döneme-özü ilaçlar ve döneme özü-olmayan ilaçlar.**
- Örn: Metotreksat gibi **döneme-özü olan** antineoplastik ilaçların uygulanmasından sonra sadece **belirli bir dönemde, örneğin S döneminde** olan hücreleri öldürürler.

- **3. Tümörün proliferasyon hızı:**
- **Hızlı çoğalan** tümörler antineoplastik ilaçların çoğuna, özellikle antimetabolitlere ve antineoplastik antibiyotiklere karşı yavaş çoğalanlara göre **daha duyarlıdırlar.**

## B. İlacın farmakokinetiği ve farmakolojisi

- Antineoplastik ilacın tümör dokusu içindeki **konsantrasyonu**, onun farmakokinetik özelliklerine ve veriliş yoluna bağlıdır.
- Tümör dokusunda ilaç konsantrasyonunu arttırmak amacıyla **organ veya ekstremitte perfüzyonu yöntemi** uygulanabilir.
- Bazı tümörlerde etkin hücre-içi ilaç düzeyini elde edebilmek için **yüksek doz uygulamaları** gerekebilir.



- Antineoplastik ilaçların **doz-yanıt eğrisi ve doz-toksik yanıt eğrisi genellikle lineerdir ve terapötik pencere dardır.**
- Bu özellikler ilaç dozlarının hastanın .....göre ayarlanmasını gerektirir.
- Terapötik etkinliğin artırılmasını kısıtlayan önemli bir faktör **toksisitedir.**

- Doz kısıtlayıcı yan tesir, antineoplastik ilaçların daha yüksek doz ve/veya daha sık kullanılmasını engelleyen yan tesirler olarak tanımlanır.
- En önemli doz kısıtlayıcı toksisitelerden biri **miyelotoksisite**

**Antineoplastik ilaçların doz kısıtlayıcı yan tesirlerini azaltarak, yüksek doz kemoterapiye olanak veren başlıca yaklaşımlar;**

➤ **1- İlaçla birlikte toksisiteyi azaltacak bir **antidot** verilmesi:**

➤ **\*\*Yüksek doz **metotreksatın folinik asitle** birlikte verilmesi gibi,**

**2- İlacın tümörün yerleştiği bölgeye **lokal olarak yüksek konsantrasyonda** verilmesi**

### 3-Hematopoietik büyüme faktörleri:

- miyelotoksisiteye karşı
  - **filgrastim** (granülosit koloni stimule edici faktör, G-CSF),  
**lenograstim** (glikozillenmiş G-CSF) ve
  - **pegfilgrastim** (pegillenmiş metionil G-CSF)

**4-Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli**

**5- Hedefe yönlendirilmiş ilaç sistemleri** (targeted drug delivery systems):

**6-** Antineoplastik ilaç özgül **monoklonal antikora** bağlayarak veya ilaç solüsyonunu yalın ya da özgül antikor bağlanmış **lipozomlar** içine hapsederek hedefe yönlendirmek.

## C. İlaç direnci (rezistans)

- Bazı tümörler kemoterapiye hiç yanıt vermez, bu durum **birincil (primer)** direnç olarak adlandırılır.
- Kemoterapi sırasında da ilaç direnci gelişebilir; buna **ikincil (sekonder)** direnç adı verilir.

- Malign hücrelerde izlenen direnç;

1. İlacın uptake'inin **azalması**,
2. Hedef enzimlerin üretiminin artması
3. İlacı **afinitesinin azalması**,
4. İlacın **biyoaktivasyonunun azalması**,
5. İlacın **inaktivasyonunun artması**,
6. İlacın DNA molekülünde oluşturduğu hasarın onarımının artması, ilacı tümör hücresinde dışarı pompalayan **P-glikoprotein** ve **diğer çoklu ilaç direnci** (multiple drug resistance, **MDR**) proteinlerinin üretiminin **artması** ile karakterizedir.

## D. Hasta ile ilgili faktörler

1. Hastanın genel durumu
2. Hastanın immunitesi
3. Hastanın daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olması
4. Diğer faktörler (hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, organların durumu ve diğer hastalıklar)



# Antineoplastik ilaçların ortak yan tesirleri

- (i) Kemik iliği süpresyonu (myelosüpresyon veya myelotoksisite)
- Antineoplastik ilaçlarla tedavide en önemli morbidite ve mortalite nedeni kemik iliği toksisitesidir ve bu durum doz kısıtlayıcı bir durum olarak tanımlanır.
- **Nötropeni, Trombositopeni de** kemik iliği toksisitesinin bir parçası olarak karşımıza çıkabilir.

➤ **(ii) Lenfotoksik etki ve immünosüpresyon**

- Antineoplastik ilaçlar hücresel ve humoral immüniteyi baskırlar.
- Bu durum **infeksiyonlara yatkınlık** oluşturabilir

➤ **(iii) Hızlı çoğalan hücrelere olan toksisite:**

- ❖ Metotreksat, fluorourasil, gibi ilaçlar gastrointestinal sistemde **mukozit**, **diyare**, ağızda yaralar yapabilirler
- ❖ kıl foliküllerindeki sürekli çoğalan hücreleri harap ederek **alopesi** yaparlar,
- ❖ erkeklerde spermatogenez, kadınlarda oogeneze ve seks hormonu üretimini bozarlar.

- (iv) Embriyotoksik ve teratojenik etki
- (v) Mutajenik ve karsinojenik etki (tedavinin geç komplikasyonu olan ikincil kanser gelişime riski)
- ❖ Özellikle bazı ilaçlar (alkilleyici ajanlar, ve antrasiklin grubu antibiyotikler) ikincil kanser sıklığını (**AML** gibi) artırabilirler.
- (vi) Bulantı ve kusma (emezis)

➤ **(vii) Lokal reaksiyon:**

➤ **ekstravazasyonu (solüsyonun damar dışına kaçması)** ciddi lokal reaksiyonlara neden olabilir.

• **(viii) Alerjik reaksiyonlar**

• Ürtiker, piretik reaksiyon, anjioödem ve hatta anafilaksi söz konusu olabilir

➤ **(ix) Tümör lizis sendromu ve hiperürisemi:** fazla sayıda tümör hücresi yıkılması sonucu **hiperkalemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi ve buna bağlı hipokalsemi** gelişir;

➤ bu bozukluklar böbrek hasarı, kalpte aritmi ve konvülziyona yol açabilir. Bu klinik tabloya **tümör lizis sendromu** adı verilir.

❖ **Hiperürisemi** özellikle yüksek dereceli **lenfoma ve lösemilerin** tedavisinde belirgin olur.

- (x) Diğer toksik etkiler: Ortak olanlar dışında, kemoterapotiklerin **özel organ toksisiteleri** de vardır.

❖ Nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite

# **ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN** **SINIFLANDIRILMASI**

## **I. SİTOTOKSİK İLAÇLAR**

1. ALKİLLEYİCİ AJANLAR
2. ANTRASİKLİNLER ve DİĞER SİTOTOKSİK ANTİBİYOTİKLER
3. ANTİMETABOLİTLER
4. VİNKALOIDLERİ ve ETOPOZİD
5. PLATİN BİLEŞİKLERİ
6. TAKSANLAR
7. PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ
8. TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ
9. MONOKLONAL ANTİKORLAR
10. DİĞER SİTOTOKSİK ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

*Altretamin , Amsakrin, Dakarbazin ve temozolamid .....*

## **II. HORMONLAR ve HORMON ANTAGONİSTLERİ**

1. GLUKOKORTİKOIDLER
2. ESTROJENLER, PROJESTORENLER ve ESTROJEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ
3. GONADORELİN (GnRH) ANALOGLARI
4. ANTİANDROJENLER
5. SOMATOSTATİN

## **III. KANSER TEDAVİSİNDE KULANILAN DİĞER YAKLAŞIMLAR**

1. RADYOİZOTOPLAR
2. İMMÜNÖTERAPİ
3. BİYOLOJİK YANIT MODİFİYE EDİCİLER VE DİĞER
4. İMMÜNÖTERAPÖTİKLER

# **1. SİTOTOKSİK İLAÇLAR**

## **1.1. Alkilleyici İlaçlar**

- **Busulfan**
- **Estramustin**
- **Ifosfamid**
- **Karmustin**
- **Klorambusil**
- **Lomustin**
- **Melfalan**
- **Siklofosfamid**
- **Treosulfan**



- ❖ Alkilleyiciler ön-ilaçlardır.
- ❖ DNA'nın ve diğer makromoleküllerin içerdiği **nükleofilik gruplara kovalent bağlarla geri-dönüşsüz (irreversibl)** olarak bağlanır ve böylece alkillenme gerçekleşmiş olur.
- ❖ Alkillenme, DNA'nın **replikasyon ve transkripsiyonunu bozar.**
- ❖ Tedavi sırasında alkilleyici ilaçlara karşı **rezistans** oluşması oldukça **sık** görülen bir durumdur (**çapraz-rezistans**).

## 2. ANTRASİKLİNLER ve DİĞER SİTOTOKSİK ANTİBİYOTİKLER

- Antrasiklin türevleri olan;
  - daunorubisin,
  - doksorubisin,
  - epirubisin,
  - idarubisin
  - aklarubisin
- diğer sitotoksik antibiyotikler;
  - bleomisin,
  - daktinomisin,
  - mitoksantron
  - mitomisin

### 3. ANTİMETABOLİTLER

- Antimetabolitler, DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre komponentlerinin sentez zincirinin değişik basamaklarında **substrat veya koenzim olarak rol oynayan çeşitli metabolitlerin analoglarıdır.**
- Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar gibi sık kullanılan antineoplastik ilaçlardır.
- **Döneme-özü** ilaçlar olup çoğu kez **çoğalma fraksiyonu yüksek tümörlerde** kullanılırlar.
- En önemli toksik etkileri kemik iliği ve barsak mukozası üzerinedir.

# Folik asid antimetabolitleri

- Metotreksat
- Raltitreksed
- Pemetreksed

# Pürin antimetabolitleri

- **Merkaptopürin**
- **Tioguanin**
- **Fludarabin**
- **Kladribin**

# Pirimidin antimetabolitleri

- 5-fluorourasil,
- urasilli tegafur,
- kapesitabin,
- gemesitabin,
- sitarabin,
- Klofarabin
- nelarabin

## 4. VİNKALOKİDLERİ ve ETOPOZİD

- ❖ **Vinca rosea** bitkisinin dimerik alkaloidleri olan **vinkristin, vinblastin** ve onların yarı sentetik türevleri olan **vindesin ve vinorelbin** ve
- ❖ **Podophyllum** bitkilerinden elde edilen **podofilotoksin**'in yarı-sentetik türevi olan **etopozid**

## 5. PLATİN BİLEŞİKLERİ

- Yapısı bakımından diğer antineoplastik ilaçlara benzeyemeyen **organik platin türevi** ilaçlardır.
- Bu gruptaki ilaçlardan tedaviye ilk giren **sisplatin**



## 6. TAKSANLAR

- Tedaviye ilk giren taksan grubu ilaç, **paklitaksel**
- Taksanlar, **tübülin polimerizasyonunu hızlandırırlar.**
- Böylece hücrede mikrotübül oluşumu artar.
- Oluşan ilave mikrotübüller mevcut olan normal mikrotübüllere bağlanarak onları stabilize eder.
- Sonuçta **tübülin-mikrotübül dengesi bozulur ve sitotoksik etki ortaya çıkar.**

# 7. PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Normal **durumda hücre siklusunun sürdürülmesinde ve hücre çoğalmasında çeşitli büyüme faktörlerinin kendilerine özgül reseptörler** üzerinden yaptıkları uyarıcı etki önemli rol oynar.
- Bu reseptörlerin çoğu, **protein tirozin kinaz adı (PTK) verilen reseptörlerdir.**
- Protein kinaz inhibitörü ilaçların kanser tedavisine girmesi, bu enzimlerin rol aldığı hücre çoğalmasının uyarılması ile ilgili biyokimyasal yollar hakkındaki bilgimizin artmasıyla olmuştur.

- İlk kullanıma giren; *imatinib*
- Daha sonra **dasatinib, erlotinib, nilotinib, sorafenib ve sunitib**.
- *imatinib* kronik myeloid lösemi (KML) ve **akut lenfoblastik lösemninin (ALL) tedavisinde kullanılır.**

## 8. TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- irinotekan ve topotekan
- tümör hücrelerinin bölünmesini ve çoğalmasını durdurarak tümörü küçültür.

## 9. MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Büyüme faktörlerini (BF'leri) veya onların reseptörlerini antijen olarak kullanarak bloke eder.
- **“anti-BF” veya “anti-BF reseptörü” monoklonal antikorları ilaçlar** biyoteknoloji yöntemleriyle üretilir.
- Böylece antitümoral etki oluşturur (**immunojik antagonist**).

- **Bevasizumab:**
- **Vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF)** bağlayarak onu inhibe eden monoklonal antikordur.
- Metastatik meme kanseri, metastatik kolorektal kanser, küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde, renal hücreli kanser ve yüksek dereceli glial tümörlerde kullanılır.



## ➤ Panitumumab:

- **Epidermal büyüme faktörü reseptörünü** bağlayıp bloke eden bir monoklonal antikordur.
- Metastaz yapmış **kolorektal kanser** tedavisinde kullanılır.



## ➤ Rituksimab:

- **B tipi lenfositleri** lizis yapmak suretiyle yok eder,
- **Hodgkin-dışı lenfomada** tek başına veya radyoterapi ya da kombine kemoterapiyle ile birlikte kullanılır.





## ➤ Setuksimab:

- **Epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR'ye)** karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur.
- diğer ilaçlara refrakter **metastatik kolorektal** kanserde irinotekanla birlikte ve lokal olarak ilerlemiş **baş ve boyun kanserinde** radyoterapi ile birlikte kullanılır.



## ➤ Trastuzumab:

- İnsan epidermal büyüme faktörü-2 (HER2)'ye bağlanarak onu bloke eder.
- **Meme kanserinde** kullanılır.



## II. HORMONLAR ve HORMON ANTAGONİSTLERİ

- Bazı malign tümörler, hücrelerin proliferasyonu bir hormon tarafından baskı altında tutulan dokulardan kaynaklanır.
- Bunlar söz konusu hormona bağımlı değil, fakat duyarlı olan tümörlerdir.
- İkinci bir tümör grubu, hücrelerin proliferasyonu bir hormon tarafından inhibe değil, stimüle edilen dokulardan kaynaklanır. Bu durumlardan ilkinde antineoplastik ilaç olarak inhibe edici hormon veya benzeri kullanılır.

- İkinci durumda ise üç yaklaşım söz konusudur:
- i) Hormonu salgılayan endokrin organ cerrahi olarak çıkartılır veya radyasyon tedavisi yapılır,
- ii) Stimüle eden hormonun, primer tümör hücrelerindeki veya metaztazlardaki reseptörlerini bloke eden kompetitif antagonistler ile (tamoksifen gibi) palyatif tedavi yapılır,
- iii) Stimüle edici hormonu salgılayan endokrin hücrelerde desensitizasyonla blok yapan ilaçlar uygulanır.

- Bazı ilaçlar hormon sentez eden organ veya dokuda hasar yaratmadan sadece hormon sentezini inhibe edebilir; over ve diğer dokularda estradiol sentezini katalizleyen **aromataz enzimini inhibe** eden ilaçlar **formestan, anastrozol ve letrozol** buna örnek olarak verilebilir.
- Ayrıca **meme** kanserinde kullanılan **androjenik steroidler** ve **prostat** kanserinde kullanılan **östrojenik steroidler** gibi **fizyolojik antagonistler** de tedavide etkin olabilir.

- Hormon veya hormon antagonisti niteliğindeki antineoplastik ilaçlar **sitotoksik etki değil, sitostatik etki yaparlar** ve uzun süreli uygulanmaları önerilir.

# Glukokortikoidler:

- ❖ Lenfoid dokuda proliferasyonu inhibe ederler ve böylece **lenfolitik etki yaparlar**;  
akut lenfoblastik veya akut farklılaşmamış lösemiler, Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalar ve multipl miyelomada tedavi amacıyla kullanılırlar.
- ❖ kemoterapiye bağlı kusmalarda **antiemetik** ilaçlarla olan sinerjistik etki veya **trombositopeniye** bağlı kanamalarda damar duvarı stabilizasyonu sağlanması ya da **hepatotoksik ilaçlarla** birlikte karaciğeri koruma amaçlarıyla kullanılırlar.
- ❖ en sık kullanılanı **prednizon'dur.**
- ❖ Antineoplastik tedavide bu ilaçlar **yüksek dozda kullanmak** gerekir.

# Neden Antineoplastik ilaç kombinasyonları

- (i) Daha güçlü bir hücum tedavisine olanak verir. Kombinasyon içindeki ilaçlar genellikle farklı tipte toksisite gösteren ilaçlar arasından seçildikleri için aditif veya sinerjik antineoplastik etkileşme gösterirler; fakat toksisiteleri genellikle aditif **değildir**, Toksisite riskine ulaşmadan terapötik indeksin yükseltilir.
- (ii) Daha uzun süren bir iyileşme yapma olasılığı **yüksektir**,
- (iii) Tümör hücrelerinin rezistans kazanması riskini **azaltır**,
- (iv) Kür (eradikasyon) yapma potansiyeli daha **yüksektir**



# Kanser Kemoterapisinde Eczacının Rolü

- ❖ **İlaç ile ilgili problemler;** ilaç hataları (reçete yazım hataları, ilaçların temin , hazırlama ve dağıtımında yapılan hatalar veya ilaç uygulama hataları) ve advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, yanlış doz hesaplanması
- ❖ Eczacılar, bunları analiz edebilir, tanımlayabilir, kategorize edebilir, en aza indirgeyip oluşumunu engelleyebilirler. Bununla beraber, eczacılar, çözüm önerileri sunarken, ileride karşılaşılabilecek benzer problemleri de önleyebilirler.

- Klinik eczacılık hizmetlerinin ve klinik onkoloji eczacısının multidisipliner ekibin içerisinde yer aldığı merkezlerde tedavi edilen kanser hastalarının tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmektedir

# Reçeteleme ile ilgili problemler

- Reçete okuma hatası kaynaklı
- Hasta verileri ilgili (Hastaların karıştırılması vb.)  
Oda/Yatak/Servis bilgisi hatası ilgili
- İlaç adının yanlış yazılması kaynaklı
- Dozajın yanlış yazılması kaynaklı
- İlaç formunun yanlış yazılması kaynaklı
- Uygulama sıklığı kaynaklı
- Çok yüksek/çok düşük doz reçete edilmesi
- Tedavi süresi kaynaklı
- Uygulama yöntemi kaynaklı
- Endikasyon seçimi kaynaklı
- Kontrendikasyonlar
- İlaç-ilaç etkileşimleri

# Uygulama ile ilgili problemler

- **İlacın hiç uygulanmaması/ihmal**
- **Reçetesiz ilaç uygulanması**
- **Hasta başında yanlış ilaç hazırlama**
- **Yanlış uygulama yolu**
- **Yanlış uygulama tekniği**
- **Yanlış dozaj uygulama**
- **Yanlış zamanda uygulama (en az 60dk erken veya geç)**

# Lojistik ile ilgili problemler (Hastane eczanesi kaynaklı)

- İlaçların yanlış servise gönderilmesinden kaynaklı
- İlaçların yanlış hastaya gönderilmesinden kaynaklı
- Yanlış dozajın gönderilmesinden kaynaklı
- Yanlış konsantrasyon gönderilmesinden kaynaklı
- İlaçların yanlış zamanda gönderilmesinden kaynaklı

- **çözümlemediği durumlarda ise;**
- **Hastanın yaşam kalitesinin düşmesine,**
- **Hastanede yatış süresinin artmasına,**
- **Artan genel sağlık bakımı maliyetine,**
- **Artan morbidite ve mortaliteye de sebep olabilmektedir.**



# OLGU:

- R.G. 61 yaşında kadın hastadır. **Meme kanseri** ve **atriyal fibrilasyon tanıları** vardır. Meme kanseri nedeniyle cerrahi sonrası **adjuvan kemoterapi** almaya başlamıştır. İlk doğumunu 26 yaşında yapmış, menopoza ise 55 yaşında girmiştir. Alkol ve sigara kullanımı yoktur. Kız kardeşine de 5 yıl önce meme kanseri teşhisi konulmuş ve cerrahi uygulama yapılmıştır. Hasta ile görüştüğünüzde **kolundaki ağrı ve morarmalardan** yakındığını ve son zamanlarda **nefes darlığı** yaşamaya başladığını öğreniyorsunuz. Hasta sizden ciddi **mide yanması** ve **uykusuzluk** sorunları için ilaç önermenizi istiyor.
- Hastaya ilaçlarını nasıl kullandığını anlatmasını istediğinizde **deksametazonu tamamen bitirdiğini** öğreniyorsunuz.



- **Hastanın güncel ilaç reçetesi ve kemoterapi kürü şöyledir:**
- Deksametazon 4 mg, 2x1 oral
- Ondansetron 8 mg, 1x1 oral
- Varfarin 5 mg, 1x1 oral
- Metoprolol süksinat 50 mg, 1x1 oral
- **Kemoterapi protokolü:** BRAJDCARBT (BR: Breast, AJ: Adjuvan, D: Doksetaksel, CARB: Karboplatin, T: Transtuzumab) (hasta kürünü 3 gün önce almış)

- Bu olguda verilen tıbbi öyküden yola çıkarak ve güncel bilgi kaynaklarını/tanı-tedavi kılavuzlarını kullanarak:
  - 1- Reçetede yer alan ilaçların farmakolojik grupları nedir
  - 2- Hastadaki mevcut ve/veya olası ‘ilaçla-ilgili sorun/sorunları tespit ediniz.
  - 3- Bu ‘ilaçla-ilgili sorun/sorunlar’ için çözüm ve/veya önleme önerileri geliştiriniz.
  - 4- Bir eczacı olarak bu hastaya yaklaşımınızda farmasötik bakım açısından vurgulanması gerekenleri belirtiniz.