

Sitotoksik İlaçlar

STOTOXIC DRUGS

Oktay BİLGİR*, Zahit BOLAMAN*, Orhan AYYILDIZ**

* Doç.Dr.Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ABD,

** Dr.Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ABD, DİYARBAKIR

Sitotoksik ilaçlar Hematolojik ve Non-Hematolojik malignansilerde yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Bazı hastalıklarda (Örneğin bazı lenfoma türlerinde) tam kü-rabilite sağlanırken, bazılarında da palyatif amaçlı kullanılmaktadır.

İlaçların uygulanım sırasında uzun ve kısa süreli toksisite hasta açısından önemli problemler arz etmektedir. Toksikite doza bağlı olabileceği gibi, bazan dozla sınırlı olmamaktadır. Yine ilaç uygulanım sırasında ortaya çıkan diğer bir problem de ilaç direncidir. İlaç direncinin günümüzdeki bazı genetik dayanakları açıklanmıştır. MDR ve p170'in bulunmasıyla olgularda primer rezistans ve daha sonra gelişen direnç mekanizması anlaşılabilmiştir (6). Ayrıca ilaçlar arasında çapraz direnç olgusu da mevcuttur. Özellikle antra-cyclinler, Vinca alkaloidleri, Etoposide ve Actinomycin-D ilaçları arasında bu tür bir direnç söz konusudur (1).

Genel olarak kemoterapötik ajanlar iki gruba ayrılır.

1. Hücre sikluslarına aktif etkili ajanlar (Celi cycle Active Agents)

2. Hücre sikluslarına etkili olmayan ajanlar (Non Celi Cycle Active Agents)

Birinci gruba antimetabolitler, Vinca alkaloidleri, Podophylloksinler ve diğer ajanlar (Hydroxyurea, L-asparaginase) girerken, ikinci gruba alkile edici ajanlar ve antibiyotikler ile DTIC ve Procarbazine girmektedir.

Hücre sikluslarına aktif etkili olan ajanların protokole bağlı olarak etkileri bulunmaktadır. Yani antitümör ve toksik etkileri dozdan ziyade uygulanma süresi ile ilgilidir. Örnek vermek gerekirse 20 mg/m² MTX 36 saatte daha kısa sürede ya da Leucovorin ile beraber verilirse yan etki gözlenmez. Halbuki bu 20 mg/m² 5 gün devamlı infüze edilirse GIS ve kemik iliğine önemli derecede toksik etkileri gözlenir. Yani antimetabolitlerin

48 saat ya da daha uzun süre uygulanması kök hücre-sini öldürmekte ve böylece hastada kemik iliği toksisitesi oluşmaktadır. Bunun tersine hücre sikluslarına etkili olmayan kemoterapötik ilaçlarda ise doz rejiminden ziyade total doz daha önemlidir. Mesela Chlorambucil ya da Adriamycinin uygulanım dozlarından ziyade total dozlarının toksik etki oluşturma yönünden daha anlamlı olduğu bilinmektedir (2).

Bilindiği gibi hücreler G₀ fazında beklemektedirler. G₀ fazı ile bölünme süreci başlamakta ve S fazında DNA sentezi gerçekleşmektedir. Daha sonra M fazında mitozis oluşmaktadır. İşte antineoplastik ilaçlar bu hücrenin değişik sikluslarına etki ederek sitotoksik etki meydana getirmektedir.

A. ALKİLLEYİCİ AJANLAR

Bu ajanlar tümör hücrelerini ve normal bölünen hücreleri nükleik asitlere kovalent bağlarla bağlayarak öldürür. Alkil grubu DNA'yı atake eder ve onların yapısına girerek sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik etkilere yol açar.

Alkilleyici ajanlar bütün hücre sikluslarına etkilidir. DNA'nın bir ya da her 2 zinciri ile reaksiyona girerek zincirlerde kırılmaya yol açabilir. DNA'da çapraz bağlanmaya sebep olabilir (24).

Sitotoksik ve mutajenik etkilerini genel olarak Adenin, guanin ve cytosine (%90 guanin) bağlanarak tesir eder. Dolayısıyla DNA kodu yanlış okunur.

1. Nitrojen Mustard (Mechlorethamine): İlk bulunan alkile edici ajandır. Hücre içine fizyolojik amin kolinle aktif bir transport mekanizması aracılığı ile geçer. İlaça direnç DNA'nın kırılmaya yol açılmasıyla artması ile olduğuna inanılmaktadır. Klinikte özellikle malign lenfoma ve mycosis fungoidesde kullanılır. Klinikte özellikle myelosupresyon ve GIS semptomları oluşturur (bulantı ve kusma). Yüksek dozlarda minör kolinerjik yan etkileri vardır (Terleme, lakrimasyon, diare gibi). Şiddetli lokal doku harabiyeti yaptığından dikkatle enjekte edilmelidir. Kronik plevral effüzyon olgularında 0.2-0.4 mg/kg plevral boşluğa verilerek viseral ve pariyetal plevralar yapıştırılır.

Geliş Tarihi: 15.02.1995

Yazışma Adresi: Oktay BİLGİR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD, DİYARBAKIR

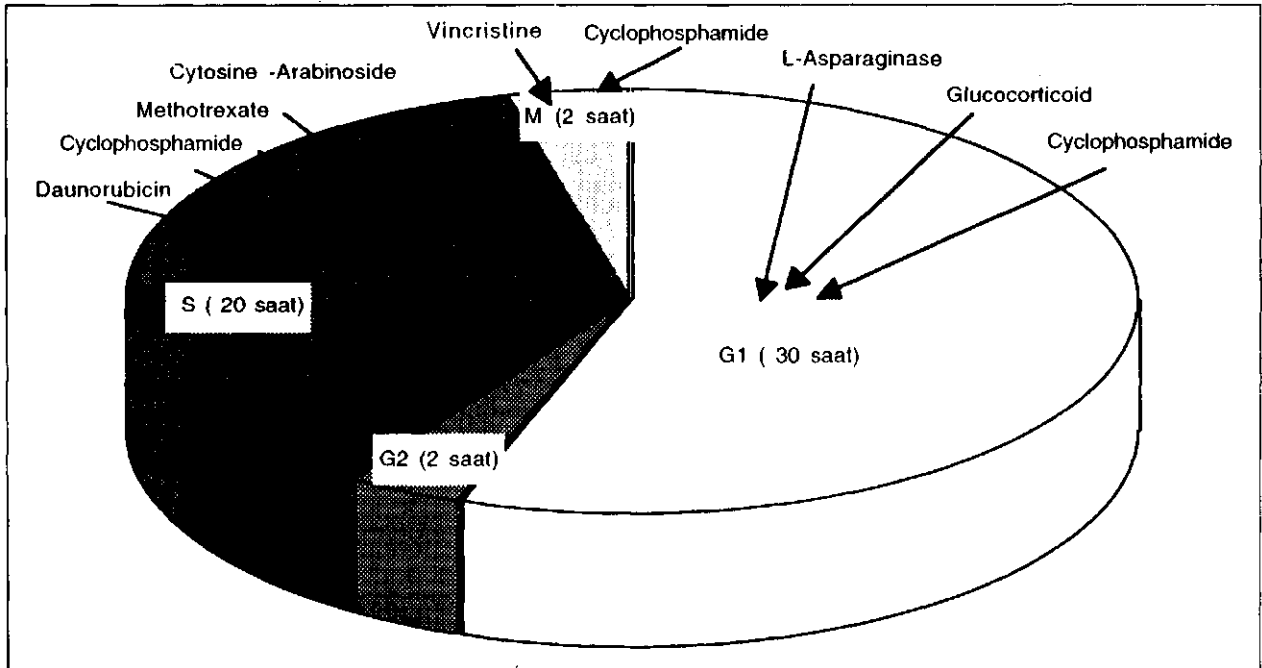
Tablo 1. Sitotoksik ilaçlar

- A. Alkileyici Ajanlar
1. N.Mustard (HN2)
 2. Cyclophosphamide
 3. Chlorambudl
 4. BusuKan
 5. Melphalan
 6. ifosfamide ve Mesna
- B. Antimetabolitler
1. MTX (Methotrexate)
 2. c-ARA (Cytosin-Arabinoside)
 3. 6-MP (6-Mercaptopurine)
 4. Hydroxyurea
 5. 5-Azacytidine
- C. Vinca Alkaloidleri
1. Vinblastin
 2. Vincristine
 3. Podophylotoxinler(VP-16,VM-26)
- D. Antibiotikler
1. Bleomycine
 2. Actinomycine D
 3. Antracyclinler (Doxorubicin, Oaunomycine, Mitoxantrone)
 4. Mitomycine
- E. C.Steroidler
- F. Ağır metal bileşikleri (Cis-platin)
- G. Diğerleri
1. Hexamethylmelamine (HMM)
 2. Dacarbazine (DTİC)
 3. L-asparaginase
 5. mAMSA (Amsacrine)

Türkiye'de Mustargen ve Mustin adları altında 10 mg Flakonları mevcuttur. İlaç 0.4 mg/kg İV olarak verilir.

2. **Cyclophosphamide (Endoxan):** Klinik kullanımında HN2'nin yerini almıştır. Hem hematolojik malignensilerde hem de solid tümörlerde yaygın olarak kullanılır. İlacın aktif metaboliti fosforilamide mustard ve onun yan ürünü acrolein hemorajik sistit yapar. Oral yoldan iyi absorbe edilmesine rağmen intravenöz olarak da verilebilir. Özellikle granülositopeni ve hafif trombotopeni yapar. Bulantı, kusma ve alopesi sık görülen yan etkilerdir. Hastalara bol su verilmesi gerekir. Bunu yaparken hiponatremi riskini de r nlemek gerekir. Hiponatremi ve su retansiyonu has da konvülsiyonlara ve ölüme neden olabilir. Ayrıca numoral immünite ve gecikmiş immünitede supresyon yapar. Yüksek dozlarda akut miyokardial nekroz yapıcı etkisi vardır. Yine, AML, pulmoner fibrozis gibi yan etkiler de bulunmaktadır. Genellikle intravenöz olarak 400 mg/m² oral olarak 50-100 mgr/m² hesabı ile verilir. Piyasada endoksan 50 mgr tabletleri, 100-200-500 ve 1000 mgr'lık flakonları bulunmaktadır.

3. **İfosfamide:** Oxazaphosporin zincir yapısıyla cyclophosphamide (CP) yakın ilaçtır. CP gibi hepatik P 450 oksidaz ile aktive olur. Oluşturduğu sistit mesna ile önlenilir. Akciğer, ovaryum, testis kanserleri, yumuşak doku sarkomları, meme, pankreas ve serviks kanserlerinde ve malign lenfomada kullanılır. Yüksek dozlarda verildiğinde (1.6 gr/m²/5 gün veya 5 günden fazla) serbellar disfonksiyon, havale ve mental değişiklikler meydana gelebilir. Nörotoksisite, hepatotoksisite ile ilgilidir. Chloroacetaldehit metaboliti nörotoksisiteye neden olur. İlaç oral olarak iyi absorbe edilir. Hem intravenöz hem de oral olarak 5-6 saatlik yarı ömrü vardır. 2400 mg/m²/gün 5 gün müddetle infüzyon şeklinde sıklıkla kullanılır. Bu doza eşit dozda mesna verilmelidir. Piya-



Şekil 1. Mitotik siklus

sada Holoxan 200-500-1000, 2000 mg'lık kuru toz halinde flakonları vardır. İntravenöz ya da özellikle yüksek dozlarda infüzyon halinde verilir.

Mesna, Uromitexan ticari adıyla piyasada bulunmaktadır. 200-400-1000 mg'lık ampulleri vardır.

Holoxan ile verildiğinde basit şekilde şu dozlarda verilir;

Başlangıç: İfosfamid+Mesna (İfosfamidin dozunun %20'si intravenöz)

4 saat sonra: Mesna (İfosfamidin dozunun %20'si intravenöz)

8 saat sonra: Mesna (İfosfamidin dozunun %20'si intravenöz)

Eğer ifosfamid devamlı (24 saatlik süreyle infüzyon şeklinde verilirse tedavi şu şekilde planlanır:

	Zaman			
	O.Saat	24.Saat	30.Saat	36.Saat
İfosfamid	«-(verildi)»			
Mesna (İV)	%20			
Mesna (infüzyon)				«-%100-İ-%50-»

4. Melphalan: CP gibi aktivite göstermesine rağmen hemorajik sistit yapmaz. Lenfomalar, meme ve övör kanserlerinde ve m.myelomada piyasada oral ve enjektabl preparatları vardır. Daha çok oral kullanılır. Kemik iliği toleransına göre tedavi verilir. Piyasada alkeran 5 mg'lık tablet ve 100 mg'lık flakonları bulunmaktadır. Oral olarak 8 mg/m² (veya 0.1-0.2 mg/kg) ile 4-8 mg/m² intravenöz olarak kullanılır.

5. Chlorambucil: Melphalan ile yapısal olarak aynı sınıf ilaç olup, genel olarak, KLL, m.myeloma, makroglobulinemi, nodüler lenfomalarda kullanılır. Granülositler ve trombositler üzerine supressif etkilidir. Chlorambucil hemorajik sistit ile alopesi yapmaz ve GIS'e ait yan etkileri nadirdir. CP ve melphalan gibi geç dönemde AML oluşturabilir. Piyasada Leukeran 2 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. 1-2 mg/m² per oral dozlarda kullanılmaktadır (3).

6. Busulfan: Myelosupressif etkisi olduğundan, daha çok KML olgularında kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda verildiğinde devamlı bir myelosupressif etki oluşturmaktadır. Piyasada myleran 2 mg'lık tablet şeklinde bulunmaktadır. 2-8 mg/gün dozunda oral olarak kullanılır. Pulmoner fibrozis, addisona benzer hiperpigmentasyon ve halsizlik yapıcı etkisi vardır.

7. Chloroethyl-nitrosurealar: Yapı olarak alkile edici ajanlardan uzak bir grubdur. Ancak etki mekanizması aynıdır. Özellikle Hodgkin hastalığı, m.melanoma, beyin Ca, GIS Ca ve m.myeloma olgularında kullanılır. Gecikmiş veya kümülatif myelosupresyon yapar. Özellikle hemopoetik stem hücreye tesir ederek bu etkiyi oluşturur. Yüksek dozlarda (özellikle kemik iliği nakli için hazırlama rejimi olarak) kullanıldığında kimyasal he-

patit ve pnömoni yapabilir. 1500 mg/m² gibi total dozların uzun sürede kullanımı pulmoner fibrozis veya renal yetmezlik yapabilir. BCNU (Carmustin), CCNU (Lomustin ve metil-CCNU (Semustin) olmak üzere 3 preparatı bulunmaktadır. 6-8 haftalık tedavi sonrası trombositopeni ve lökopeni yapmaktadır. Hayvan deneylerinde yüksek oranda AML yapıcı etki etmesini sağlamaktadır. RNA'nın maturasyonunu değiştirerek ve DNA yapımını bozarak etki etmektedir (23).

Türkiye'de carmustin; Bicnu. flakon 100 mg, Nitrumon flakon 100 mg, Lomustin; Belustine capsül 40 mg, CCNU capsül şeklinde 10-40 mg'lık preparatları bulunmaktadır.

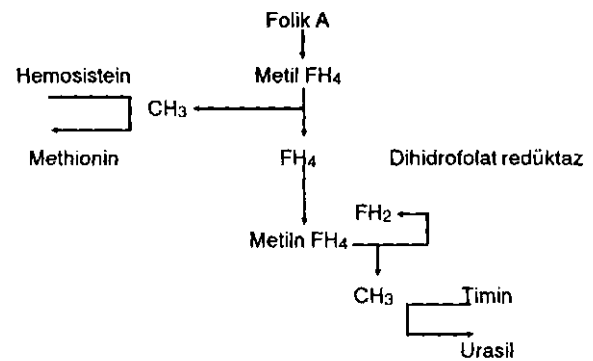
B. ANTİMETABOLİTLER

1. Antifolatlar: İlk antimetabolit olan Aminopterin ve onun analogu methotrexate (MTX) dihidrofolat redüktazı inhibe ederler.

MTX, oral, İM, İV olarak çeşitli kanser türlerinde (AML, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanserinde) kullanılır. Leucovorin (FH4) şayet MTX 6-36 saat devamlı şekilde veya 1500 mg/m² total doz olarak verilirse kemik iliğinin ve GIS epitelyumunun toksik tesirden korunması için verilmesi gerekir (10). Bu da 48 saat içinde 6 saatte bir 15-50 mg/m² dozda olmalıdır. MTX 25-7500 mg/m²ye kadar dozlarda intravenöz uygulanabilir. %90'ını böbrekle itrah edildiği için renal yetmezlik olgularında 1000 mg/m²nin üzerine çıkılmamalıdır. MTX ayrıca BOS ve plevral sıvıya da yavaş şekilde geçer (7).

Akut MTX toksisitesi hızla poliferasyon gösteren dokularda meydana gelir (kemik iliği ve GIS epiteli). Yüksek dozlarda myelosupresyon ve mukozitis yapıcıdır. Böbrek yetmezliği oluşabilir. Akut ya da kronik hepatotoksisite saptanabilir. Piyasada 5-25 mg tb. 25, 50, 100 mg'lık flakonları vardır. Oral olarak 5-25 mg/gün, 15 mg/m² haftada bir kez (Oral) 15 mg/m² haftada bir kez intratekal uygulamaları vardır. Piyasada Emthexate tb 2.5 mg, Emthexate solüsyon 5-25-50 mg, 250,500,1000 mg, Emthexate flakon 5-50 mg, Metho-

Tablo 2. Folik asit metabolizması



trexate flakon 50 mg, ampul 5-50 mg, Methotrexate tb 2.5 mg'lık preparatları bulunmaktadır.

2. Fluoroprimidine'ler (Primidine Antagonistleri, 5-Fluorouracil ile 5-Fluorodeoxyuridine)

Timidilate sentezi bu ilaçlar tarafından inhibe edilerek etki elde edilmektedir. Özellikle solid tümörler meme kanseri, kolon kanseri ve över kanserlerinde kullanılmaktadırlar. İki şekilde sitotoksiste göstermektedirler.

1. 5 Fluorouracil ile riboz trifosfat birleşerek 5 Fluorourasil trifosfat meydana gelir. Bu üründe RNA ile birleşerek onun fonksiyonlarını durdurur.

2. 5 Fluorodeoxyuridine monofosfat (5 Fluorourasilin bir metabolitidir). Timidilat sentetaza bağlanır ve deoksitimin trifosfat oluşumunu engelleyerek DNA yapımı inhibe edilir.

5 Fluorouracil, İV bolus ya da infüzyon şeklinde verilebilir. Aynı zamanda intraarterial, intrakaviter ve topik uygulama da yapılabilir. Optimal doz 350-750 mg/m²/gün (5 gün) olarak hesaplanır.

5 Fluorouracilin GIS toksisitesi ve anti-tümör aktivitesi leucovorin ile artırılabilir. Özellikle 5 fluorourasil+Leucovorin kombinasyonu meme ve kolon kanserinde kullanılır. 5 fluorourasil ile 5 fluorodeoxyuridin her ikisi de kolorektal karsinomunun karaciğer metastazında hepatic arter infüzyonu ile sıklıkla uygulanmaktadır (5 Fluorodeoxyuridin 0.15 mg/kg/gün, 14 gün süreyle izotonik karıştırılarak verilir. Türkiye'de preparatı bulunmamaktadır.

Her iki ajan da intravenöz bolus şeklinde verildiğinde myelosupresyon ve mukozitis; devamlı infüze edildiğinde sitomatit, diyare gibi yan etkileri yanında daha hafif myelosupressif etki oluşur. Akut nörolojik semptomları olabilir. 5 Fluorourasilin piyasada 250-500 mg'lık flakonları bulunmaktadır.

3. Cytosin Arabinoside: Bir deoxycytidine analogudur. DNA polimerazı inhibe ederek S fazındaki hücreleri öldürür. Özellikle AML'de ve daha az sıklıkta diğer hematolojik malignansilerde kullanılır. Cytosin arabinosid (C-ARA) intrasellüler olarak metabolize edilir ve aktif orm olan cytosin trifosfat (Ara-CTP)'ye dönüşür (11). Bu metabolitte DNA polimerazı kompetitif olarak inhibe eder ve bu şekilde DNA sentezi bloke edilmiş olur. C-ARA, 100 mg/m² devamlı infüzyon şeklinde ya da 8-12 saatte bir 5-7 gün intravenöz ya da subkütan verilebilir (15). Alternatif olarak 12 saatte bir 1-3 gr/m² gibi yüksek dozlarda uygulanabilir (12). Bu derece yüksek dozlar hastalarda kimyasal konjunktivit yapar (14). Steroidli göz damlaları bu komplikasyonu düzeltmek için kullanılır. BOS'a hızlı geçtiğinde meningeal lösemi ya da karsinomatoziste kullanılır. Primer yan etkileri myelosupresyon ve GIS epitelinin yıkımıdır (Kusma, bulantı, diyare gibi yan etkiler). Hepatosellüler harabiyet yaptığı zaman transaminazlarda hafif yükselme oluşur. C-ARA diğer antimetabolitlerle de sinerjistik etki-

si mevcuttur (13). Piyasada Cytosar, Aleksan 40 mg 100 mg'lık flakonları bulunmaktadır. Ayrıca 500 ve 1000 mg'lık flakonları da mevcuttur.

5-Azacytidine (5-AzaC) bir cytidine analogudur. RNA sentezine girerek detektif protein sentezi yaptırır. DNA'nın metilasyonunu inhibe eder. Yan etkileri arasında myelosupresyon şiddetli bulantı-kusma bulunmaktadır. 5-AzaC açılır açılmaz hemen kullanılmalıdır. Genellikle ringer laktatla karıştırılarak verilir ve ışıktan korunmalıdır. Türkiye'de preparatı bulunmamaktadır. Yurt dışında 100 mg'lık flakonları mevcuttur. 200-300 mg/m²/gün (5 gün müddetle) verilir.

4. Purine Analogları (6-Mercaptopurine ve 6-Thioguanine)

Purin sentezinde inosinik asitten guanilik asit ve adeninik asit meydana gelmektedir. Bu yapılırken hem 6-Mercaptopurine (6-MP) hem de 6-Thioguanine (6-TG) purin sentez yolundaki hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz enzimi aracılığı ile ilgili analog nükleotidlerine dönüştürülmekte ve burdan oluşan metabolitlerle purin sentez yolundaki bir dizi enzim inhibe edilmektedir. 6-MP'nin tersine 6-TG metabolitleri hem DNA hem RNA'nın içine girer. 6-TG özellikle C-ARA ile AML'de kombine kullanılırken 6-MP daha çok ALL'de kullanılır (16).

6-MP'nin analogu olan Azathiopurinde sıklıkla kullanılan bir immünosupressif ajan olup, hem 6-MP hem de Azathiopurin ksantin oksidaz tarafından katabolize edildiğinden tedavide bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol kullanılırsa bu ilaçların dozu standart dozun %25'ne kadar azaltılması gerekmektedir. 6-TG, ksantin oksidazı tarafından inhibe edilmesine karşın allopurinol kullanıldığında doz atılımı gerekmemektedir.

Purin analogları özellikle geç oluşan bir toksisite gösterirler. İlaç uygulanımından 7 gün sonra maksimum myelosupresyon oluşur ve bu komplikasyon ilaç kesildikten sonra 2 haftada düzelir. Bu ilaçlar kolestatik sarılık ile transaminazlarda yükselme, mukozit ve özafjit gibi yan etkileri de gösterebilirler (17).

6-TG ve Azathiopurin hücrel immüniteyi güçlü bir şekilde supresse ettiğinden özellikle transplantasyonlarda ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Azathiopurin+prednison renal transplantasyon olgularında, histiositik lenfomada ve derinin squamoz hücreli kanserinde kullanılmaktadır. 6-MP piyasada mercaptopurin tb 50 mg, purinetol tb 50 mg, şeklinde preparatları vardır. Günlük doz 2.5 mg/kg'dır. 6-TG'nin ise Lanvis tb 40 mg piyasada bulunmaktadır. Azathiopurin ise Türkiye'de Azathiopurin tb. 50 mg tb ve flakonları ayrıca aynı dozda imuran ticari ismi ile de bulunmaktadır. Transplantasyon olgularında başlangıç, parenteral 5 mg/kg/gün ve daha sonra da oral olmak üzere 1-4 mg/kg ya da İV 1-2.5 mg/kg uygulanabilir. Diğer uygulanım yerlerinde genellikle doz 2-2.5 mg/kg'dır.

5. Hydroxyürea: Bir ribonükleotid redüktaz inhibitörü olup, deoxynükleotid trifosfatın hücre içerisinde seviyesinin düşmesine ve bu şekilde DNA sentez inhibisyonuna yol açmaktadır (3). Klinikte sadece oral kullanım formu bulunmaktadır. Esas etkisi myelosupressif olduğundan doza bağımlı olmak üzere en önemli yan etkisi de myelosupresyondur. Myleran gibi kümülatif etkisi yoktur. Daha yüksek dozlarda ise vitamin B12 ile folat tedavisine cevap vermeyen megaloblastik anemi geliştirilir. Yüksek dozlarda bulantı-kusma gibi yan etkileri vardır. Genellikle KML, baş-boyun kanserleri ile metastatik melanoma olgularında kullanılır. Günlük doz 2-8 gram arasındadır. Türkiye'de henüz preparatı bulunmamaktadır. Yurtdışında hydra ve litalir kapsül 500 mg'lık preparatları vardır (19).

6. Fludarabine: Bir adenin analogudur ve fosfarile olmuş trifosfat ürünü DNA içine girerek DNA polimeraz ile ribonükleotid redüktazı inhibe eder. KLL'li tedavisinde kullanılan çok aktif ajandır. Ayrıca bazı indolen lenfomalarda da ve makroglobulinemide kullanılabilir. İV olarak 30 mg/m² dozunda 4 haftada bir 5 gün müddetle verilmelidir. Esas toksisitesi myelosupresyondur. Düşük dozlarda kullanıldığında genellikle yan etkileri hafiftir. Türkiye'de henüz preparatı bulunmamaktadır

Öteki purin antagonistlerinden olan deoxycoformycin (DCA) ile 2 Chloroadenozine (2 CA) Hairy celi lösemide sıklıkla kullanılmaktadır. Tek bir tedavi kürü sonrasında uzun süreli komplet remisyon elde edilmektedir. Her iki ajan bazı lenfoid malignensilerde de verilmektedir. Türkiye'de preparatları bulunmamaktadır (8).

C. AĞIR METAL BİLEŞİKLERİ

1. Cis-platinum: Özellikle över kanseri, testis kanseri, mesane kanseri, baş ve boyun kanserlerinde etkilidir. Ayrıca wilms tümörü ile nöroblastoma ile yumuşak doku sarkomlarında da kullanılır. Cis-dichloro yapısı, DNA ile çapraz kovalent bağlar kurarak sitotoksik aktivite gösterir. Alkile edici ajanların etki mekanizmasına benzer şekilde, DNA, RNA veya proteinlere bağlanmak suretiyle nükleofilik yerlere afiniteleri vardır, ilaç alındıktan sonra etkisi saatlerce devam eder ve DNA segment harabiyeti yanında onarım sürecini de bozar. Özellikle DNA onarım sürecine etki etmektedir. Glomeruler filtratla ekskrete edildiğinden bu ilaç bileşikler nefrotoksisite yapar. Bu etki fazla idrar miktarı ile idrarda yüksek miktarda klorit konsantrasyonu sağlanarak önlenir.

Cis-platinum özellikle bir litre sodyum klorür solüsyonu ile hidrasyon sonrası 4-6 saatlik peryotta uygulanır. İntravenöz dozu şahsın tolerasyonuna göre değişmekle beraber 40-75 mg/m²'dir. Alternatif bir uygulama ise 5 gün müddetle 20 mg/m² olup, bu doz daha az nefrotoksisite ve bulantıya neden olur. 120 mg/m²'ye kadar yüksek dozlarda verildiğinde hipertonic şalin solüsyonu uygulanmalıdır. İlaç proteine bağlan-

dığında inaktive olur. Uygulanan ilacın %30 ila 75'i birkaç saat sonrasında idrarla atılır. Geri kalan kısım ise muhtemelen plazma ya da doku proteinlerine bağlanır. BOS'a oldukça az geçer (1/21).

Preventif premedikasyon yapılmayan ve 50-75 mg/m² dozda verilen Cis-platinum %30 oranında nefrotoksisite geliştirilir. İlk patolojik bulgu kollektor kanallarda ve distal tubuler epitelde koagülatif nekrozdur. Hipomagnezemia Cis-platinum ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla gözlenmesine karşın genellikle asemptomatiktir. Bu ilaç nedeni ile oluşan bulantı ve kusma antiemetiklere nadiren cevap verir. Ayrıca bu ilaç orta derecede myelosupresyon, lökopeni, trombositopeni ve anemi yapar. Diğer yan etkiler arasında distal sensorial nöropati ile ürtiker, hipotansiyon gibi hipersensitivite reaksiyonları sayılabilir. Bu tür komplikasyonlar steroidler verilerek düzeltilebilir. Türkiye'de Cis-platin-Ebewe flakon 10-25-250 mg, Cis-Platinum flakon, Cis-Platyl, Platosin-S, Sisplatin MN flakonları piyasada bulunmaktadır.

Cis-platinumun analogu olan ABDLA (Carboplatin) daha az nefrotoksik etkisi bulunmaktadır. Buna karşın myelosupressif etkisi daha belirgindir. Daha yüksek dozlarda nefrotoksisite yapmadan kullanılabilir. Türkiye'de piyasaya verilmek üzere.

D. ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLERİ

1. Bleomycin

Bleomycin baş-boyun kanserleri, deri, penis, rektum, serviks kanserleri ile lenfoma ve testis kanserinde kullanılmaktadır. Bu ilaç DNA'ya bağlanarak onun tek ve çift sarmalında kırılmalar yapar. Bleomycin Fe⁺⁺'ya bağlanarak Fe⁺⁺⁺ haline geçmesine ve burada O₂' ve OH⁻ radikallerinin salınımı ile DNA'daki fosfodiester bağlarını bozarak kırılmalara neden olmaktadır.

Daha çok premitotik, G₂ ve mitotik fazdaki hücrelerin ölümüne neden olur. Bleomycin devamlı infüzyon halinde verilirse G₂ ve M fazına tesir eder.

Bleomycin SC, İM veya İV şeklinde kullanılır. 15 Ü/m² intravenöz enjeksiyonu takiben yarı ömrü ortalama 2 saattir. İlaç değişmeden idrarla atılır. Bleomycinin farmakokinetiği anormal böbrek fonksiyonlarında belirgin değişiklikler gösterir. Bu bakımdan renal fonksiyon bozukluklarında normal dozun %25-50'si verilmelidir. 25 Ü/m² gibi yüksek dozlarda ya da hipoblastik kemik iliği bulunan bir olguda bu ilacın uygulanması myelosupressif etkinin ortaya çıkmasına neden olabilir. En önemli toksisitesi progressif intestisyel pulmoner fibrozistir. Böyle durumlarda öksürük, dispne, bibaziller pulmoner infiltrasyon (Rie Grafisinde) gözlenir. Total dozun artışıyla birlikte akciğerin total difüzyon kapasitesi azalır. Hızlı bir şekilde 250 Üniteye çıkılması tehlikelidir ve 450 üniteye ulaşıldığında %10 olguda pulmoner toksisite oluşmaktadır. Yetmiş yaşın üzerinde doza bağlı olmaksızın toksisite meydana gelir. Kortikosteroidlerin bu

fibrozisi önlediğine dair bir bulgu olmamasına karşın bu komplikasyonun tedavisinde kullanılmaktadır (24).

Kütanöz toksisiteleri arasında eritem, endurasyon, kalınlaşma, el içinde ve üzerinde oyulmalar meydana gelir. Deride hiperpigmentasyon oluşabilir. Ayrıca 25 Ü/günün üstündeki dozlarda akut hipotansiyon, hiperbilirubinemi, ateş, ürtiker ve bronkospazm gibi hipersensitivite reaksiyonları sayılabilir. Bundan dolayı Bleomycin yapılmadan önce 1-2 mg test dozu yapılmalıdır. Bleomycinin piyasada Bleocin flakon 15 mg'lık preparatı bulunmaktadır.

2. Antracycünler

Streptomyces örneklerinden elde edilen daunomycin ile doxorubicin (Adriamycin ve son olarak bu gruba katılan mitoxantrone, antracyclin grubu antibiyotiklerdir). Doxorubicin meme kanseri, lösemi, sarkoma, tiroid kanseri ve miyeloma gibi çeşitli hastalık gruplarında kullanılır. Birçok biyokimyasal ve biyolojik etkileri vardır.

1. Divalen katyonların bağlanması (Özellikle Fe^{2+} ile O_2^* ve serbest oksijen radikallerinin üretimi,

2. Kuinon-hidroksiquinon fonksiyonel grubunun sikklik oksidasyon ve redüksiyonu,

3. DNA çift zincirinin bağlanması. Bu bağlanma ile DNA, RNA ve protein sentezi inhibe edilir. Bu reaksiyonlardan hangisinin sitotoksik etkiden sorumlu olduğu bilinmiyor (27).

Antracycünler çift zincir DNA'da kırılmaya da yol açar. Kırılma, çift sarmalın bağlanması ile ya da serbest radikallerin antracycünler tarafından redükte edilerek oluşan metabolitlerin sarmal yapıda distorsion oluşmasıyla meydana gelir. Adriamycin özellikle kalpte hasar yapma etkisi olan bir ilaçtır. Bunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte glutatyon peroksidaz gibi serbest radikalleri detoksifiye eden enzimlerin bulunmamasından dolayı meydana gelebilir. Antracyclinlerin kardiyak etkisinin izlenmesi, radyonüklit metodlarla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu seri şekilde belirlenmesi ile yapılır. Eğer ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altına inerse doxorubicin verilmemelidir. Ayrıca ağır kalp hastası olanlarda bu ilacın kullanımından kaçınılmalıdır.

Daunorubicin sıklıkla CARA ile birlikte akut lösemi olgularında kullanılmaktadır. Halbuki Doxorubicin Cyclophosphamide, 5 Fluorouracil, Etoposide, Vincristine ya da Cis-Platinii rejimlerle solid tümör tedavisinde kullanılabilir.

Bu grup ilaçların esas metabolize oldukları yer karaciğerdir. Karaciğer fonksiyon testleri anormal ise doz modifiye edilmelidir. Bilirubin 3 mg'ın üzerinde ise ilaç %75 azaltılmalıdır.

Myelosupresyon ve mukozitis doza bağlı gözlenen yan etkilerdir. Alopesi siktir. Bu ilaçların ekstrapozasyonu şiddetli lokal reaksiyona yol açar. Eritem ve ağrı ile başlayıp derin ülseratif lezyonlara kadar komplikasyonlar oluşabilir, invitro olarak dimetil sulfoksitin kullanımı ülserasyonu önlemektedir.

Kardiyak harabiyet en önemli toksisite olup, kullanım sırasında ya da geç dönemde aritmiler ve pompa yetmezliği meydana getirebilirler. Akut olarak PSVT, Kalp blokları, VT gibi özellikle dozun 550 mg'ın üzerinde olduğu hallerde komplikasyon meydana gelir. Kümülatif etki olarak doxorubicin ya da daunorubicin alan hastaların %1-10'unda kardiyomyopati oluşmuştur. Total dozdaki artış kardiyak kontraktilitede progressif azalma meydana gelmektedir. Akut ya da kronik toksisitenin azaltılmasına ya da önlenmesine yönelik ilaç bulunmamaktadır (28).

Hem doxorubicin hem de daunomycine intravenöz olarak bolus ya da uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanır. Adriamycine 25-50 mg/m², Daunorubicine 25-60 mg/m² dozlarında kullanılır. Adriamycinin piyasada adriablastina flakon 10 mg, Daunorubicin ise Cerobidine flakon, Cerubidine flakon, Daunomisin flakon 20 mg'lık preparatları bulunmaktadır.

Mitoxantrone: Bir antracenedione preparatı olup, diğer antracyclinlerle benzer yapı gösterirler. Akut lösemi, lenfoma ve meme kanserinde sıklıkla kullanılır. Mitoxantrone DNA'ya bağlanır. DNA ve RNA sentezinin inhibisyonu yanında sarmal kırılmalarına da neden olur. Mitoxantrone ile diğer antracycünler arasında tam bir çapraz reaktivite yoktur. Akut lösemilerde kullanılan dozlar solid tümördeki dozdan oldukça yüksektir. Kıyaslamalı çalışmalar göstermiştir ki ileri evre meme kanserli olgularda doxorubicinden daha az aktif fakat daha az toksiktir. Esas yan etkisi myelosupresyondur. Alopesi, bulantı-kusma, mikozitis diğer yan etkileri arasında olanlardır. Mitoxantrone ayrıca enjeksiyon sırasında aritmi ve daha önce antracyclinlerle oluşan kardiyomyopatiye ekzaserbasyon yapabilir. Över kanserli olgularda intraperitoneal uygulanabilir. Bu şekilde kimyasal peritonit yapışıklık oluşmasına karşın sistemik toksik etkileri daha aza iner.

Türkiye'deki preparatı Novantrone flakon 20 ml bulunmaktadır. Hastalara 30 dakikadan daha az sürede olmamak üzere infüzyon şeklinde verilmelidir. Doz 5-12 mg/m² intravenöz infüzyon ile 12 mg/m² intraperitoneal olarak uygulanabilir.

3. Mitomycine

Mitomycine C, GİS tümörleri akciğer, meme ve över kanserinde etkili bir antibiyotiktir. Mekanizması bilinmemekle beraber quinone grubuyla veya carmomete yahut da azuridine gibi alkile edici gruplarıyla anti-tümör etki yapar. İlaç metabolik olarak yıkıldığında meydana gelen aktif ajanlar DNA'yı alkile ederek zincirler arasında ya da içinde çapraz bağlar oluşturur. Bu şekilde DNA sentez inhibisyonu ve hücre ölümü meydana gelir.

Mitomycin solid tümörlerde kötü oksijenasyonu olan tümör hücrelerine sitotoksik etkilidir. İlacın farmakokinetiği hakkında az veri bulunmaktadır. 22.5-45 mg/m² İV bolus verildiğinde kanda 0.4 mg/m²ye

ulaşmaktadır. Karaciğerde Cytochrom p 450 ile aktive edilir ve hızla plazmadan temizlenir. Sıklıkla relaps olgularında ikincil tedavi programlarında kullanılır. Genellikle İV verilmesine rağmen superfisiel mesane kanserinde intravezikal olarak da kullanılabilir (20-40 mg). intravenöz yoldan kombine kullanımlarda önerilen doz 10-15 mg/m²'dir.

Mitomycinin doza bağlı en önemli toksisitesi myelosupresyondur ve bu etki kümülyasyondan ötürü geç meydana gelir. Tedaviden 4-6 hafta sonra lökosit ve trombositler sayılmalıdır. Doz 3 kürden sonra modifiye edilmelidir. Diğer yan etkileri arasında pnömonit, nefrotoksisite ve trombotik trombositopenik purpuraya benzer tablo sayılabilir. Antracycline alımına bağlı meydana gelen kardiomyopatiyi hızlandırabilir. Türkiye'de mitomycin-C 2 ve 10 mg'lık flakonları bulunmaktadır.

4. Actinomycine D (Dactinomycine)

Wilms tümörü, Eving tümörü, embriyonel rabdomyosarkoma, gestasyonel koriosarkoma, testis ve över kanserleri ile yumuşak doku sarkomlarında kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç DNA'ya bağlanarak RNA ve DNA'da sentezini inhibe eder. Bunun yanında tek zincir kırılmalarına da neden olur. En büyük etkisi ribozomal RNA üzerindedir ve bu da sensitiv hücrelerde birçok protein sentezinin durmasına neden olur. İlaç genellikle İV yoldan verilir.

Actinomycine D primer olarak safra ve idrardan atılır. Plazmadan hızla temizlenmesine karşın dokularda uzun süreli kalır. Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde doz modifikasyonu gerekli değildir. Esas yan etkisi doza bağlı myelosupresyondur ve genellikle enjeksiyonla 7-10 gün sonra meydana gelir. GIS yan etkileri (Abdominal kramp ve diyare) önemlidir. Radyoterapinin GIS ve diğer bölgelere etkisini potansiyalize eder. Radyoterapiden birkaç ay sonra Actinomycinle tedavi edilen hastalarda ilk radyasyon yerinde bir kütanöz yineleme reaksiyonu oluşur. Piyasada Lyovac-Cosmogen flakon 0.5 mg'lık preparatı mevcuttur. Uygulama dozu 15 mcgr/kg ya da 400-600 mcgr/m²'dir. Genellikle bu doz 5 gün süreyle uygulanır.

E. BİTKİ ÜRÜNLERİ

Vincristine ve Vinblastine gibi Vinca rosea'dan elde edilen Vinca alkaloidleriyle mandrake (adam otu) bitkisinden elde edilen epipodophyllotoxinler (VM-26, VP-16) klinikte kullanılan faydalı birer sitotoksik ajanlardır.

1. Vinca Alkaloidleri

Vinca alkaloidleri intrasellüler bir protein olan tubuline bağlanarak onun çökmesine ve hücresel mikrotubullerin bozulmasına neden olurlar. Vincristine ve Vinblastine oral yoldan az absorbe olur. Bu ilaçlar ,parenteral yoldan (İV) 1.0-1.4 mg/m² ile 2-8 mg/m²/haftada 1 kez verilir. Bu alkaloidin 0.1 mcM'den daha az

konsantrasyonu hassas hücreleri dakikalar içerisinde öldürür. Vinca alkaloidlerine karşı direnç iyi bilinmemektedir. Actinomycin D'de oluşan antracyclinlere karşı çapraz direnç olayı bu ajanlarla bu ilaçların ortak bir transportu olduğunu düşündürüyor. Her iki alkaloid de hepatik metabolizma ve bilier atılım ile temizlenirken çok az idrarla atılımı vardır. Hepatik fonksiyonlarda bozulma ve bilirubin 3 mg'ın üzerine çıkması durumunda her iki alkaloidde %50 doz azaltılmasını gerektirir. Renal fonksiyonlara göre doz ayarlanması yapılmaz (20).

Her 2 ajan da küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri gibi solid tümörler yanında lenfoma, lösemi, myeloma ve testis kanserinde sıklıkla kullanılır.

2 mg total dozdan daha fazla Vincristin uygulaması özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere progressif nörotoksisite yapabilir. Derin tendon reflekslerinde azalma, parmaklarda ve aşağı ekstremitelerde uyuşukluk ve daha ileri dönemlerde ise kranial sinir palsileri, el bileğinin ekstensör, ayağın dorsofleksör kaslarında zayıflet meydana gelir. Vincristinin kesilmesiyle duyu değişiklikleri düzelebilir, fakat motor defisitlerde daha az düzelleme olur. Vincristine az miktarda myelosupresyon yapar. Yalnız megakaryositlerin endoreduplikasyonunu sağlayarak trombosit sayısını yükseltir. Vinblastine ise kemik iliğine yüksek derecede toksiktir. Lökopeni ve trombositopeni yapar. Mikoizitis siktir, fakat nörotoksisite nadirdir. Vincristin antiüretik hormon salgılamasına neden olarak semptomatik dilüsyonel hiponatremi oluşturabilir. Böyle bir durumda alınan sıvı kısıtlanmalıdır.

Türkiye'de Oncovin ve Vincristine flakon 1 mg preparatları mevcuttur. Vinblastine olarak Velbe 10 mg flakonları bulunmaktadır.

2. Podophyllotoxinler

VP-16 ve VM-26 olan bu iki podophyllotoxin glikozidik deriveleri lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri, testis kanseri ve AML'nin tedavisinde önemli yer tutarlar. Podophyllotoxinler genel olarak, geç S fazındaki ve erken G₂ fazındaki hücrelere etki ederek hücrelerin üretimini bloke ederler. Etki mekanizması olarak nükleolar topoizomera II inhibitörüdürler. Bu şekilde DNA'da zincir kırılmalarına yol açarlar. Bunun yanında nükleosid transportu ve mitokondrial elektron transportunda inhibisyon yapıcı etkileri vardır. VP-16 (Etoposide) oral ya da İV verilir. VM-26 ise yalnızca İV verilir. VP-16'nın yarı ömrü kısadır ve %30'u değişmeden idrarla atılır. Yüksek derecede lipid solubilitesine rağmen BO-S'a çok az geçerler. VM-26 metabolik yolla elimine edilir (22).

VP-16 İV olarak sıklıkla 150-200 mg/m² dozlarda kullanılır. Etoposide daha çok renal yolla itrah edildiğinden renal fonksiyon bozukluklarında doz %50 oranında azaltılmalıdır. Primer olarak etoposide metastatik testiküler kanserde Cisplatin ve bleomycin'le kombine olarak kullanılabilir (23).

VP-16 (Etoposide) Türkiye'de Vepesid 10 mg/lık ampulleri vardır. Son zamanlarda oral kullanımları da piyasaya sunulmuştur. VM-26 (Tenoposide) ise Türkiye'de piyasada bulunmamaktadır. VP-16'nın esas toksisitesi myelosupresyondur. Aynı zamanda GİS toksisitesi ve allopezi yapıcı etkisi de bulunmaktadır (21).

Taxol, Taxus brevifoliadan elde edilen ve henüz araştırma safhasında olan bir ilaçtır. Bu ilaçta sellüler mikrotubulleri stabilize eder ve böylece hücre bölünmesini durdurur. Önemli yan etkileri myelosupresyon ile GİS toksisitesidir. Taxol özellikle refrakter över kanseri ile diğer bazı tümör tiplerinde kullanılabilir. Henüz semisentetik derivesi elde edilememiştir. Günümüzde bu ilaç NCI (National Cancer Institute)'den elde edilebilir. Türkiye'de preparatı yoktur.

VM-26 67 mg/m²lik haftalık dozlar halinde verilir. Yan etkileri arasında bulantı-kusma ve nörotoksikite (Parestezi ya da tendon reflekslerinde azalma) sayılabilir. Hem VM-26 hem de VP-16'da doza bağlı nörotoksikite gözlenir.

F. DİĞER AJANLAR

1. Hexomethylmelamine (HMM)

Daha çok över ve meme kanserlerinde, lenfomalarda ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde kullanılır. 6 metil yan grubu formaldehite metil melamin grupları ekleyerek hepatik mikrozomal metabolizmayı ortadan kaldırır ve bu şekilde sitotoksik bir bileşik oluşturur. Metil melamin bileşikleri invitro nontoksik olup, belki de enzimatik hidroksilasyonla metilol'a (RCH₂OH) dönüşür ki bu da, doku kültürlerinde sitotoksik etki gösterir. Aköz solubilitesi sınırlı olduğundan genellikle oral yolla kullanılır. Sıklıkla 4-12 mg/kg/gün oral 14-21 gün süreyle verilir. Doza bağlı sitotoksikiteye göre bulantı-kusma, ruh halinde değişiklikler, hallüsinasyonlar ve periferik nöropati yapabilir. Bu şikayetler tedavi müddetince oluşur ve ilaç kesilince kaybolur.

Türkiye'de HMM'nin piyasada Hexamethylmelamine-Ebewe kapsül 10 mg ile, Hexastat kapsül 100 mg/lık preparatları bulunmaktadır.

2. Dacarbazine (DTIC)

DTIC 1-imidazol 6-karboksemid olup ilk sentez edilen purin biyosentez inhibitörü olmasına rağmen gerçekte bir alkile edici ajan gibi etki yapar. Hodgkin hastalığında, malign melanomalarda ve yumuşak doku sarkomalarına etkilidir. Bu ajanın metabolik aktivasyonu hepatik mikrozomlarda aktif bir metil karbonyum iyonunun oluşumuna yol açmasıyla meydana gelir. Bu da nükleik asit bazına bağlanmasıyla oluşan alkilasyonla sitotoksik etki oluşturur.

İv. kullanımı 150-300 mg/m²/gün olup, 5 gün süreyle verilir. Dacarbazinenin piyasada Deticene flakon 100-200 mg/lık preparatları bulunmaktadır. Tedavi hastanın daha önceki uygulanan tedavilerine ve toleransına

na göre programlanır. Farmakokinteiği ve metabolizması hakkında tam bilgi yoktur. Tedaviye başlanıldığında şiddetli bulantı-kusma olabilir. Başlangıç dozunun azaltılmasıyla semptomlarda hafifleme sağlanabilir. Tedaviyi takiben 2-3 hafta içinde hafif myelosupresyon meydana gelebilir. Diğer toksisiteler arasında grip benzeri tablo ve adriamycinin kardiyak toksisitesini artırıcı etki sayılabilir. Sitotoksik etki mekanizması DNA zincirlerini oluşturan H₂O₂ ile kesintiye uğratılmasıyla meydana geldiğinde inanılmaktadır. DTIC tek doz halinde 750 mg/m² şeklinde de kullanılmaktadır.

3. Procarbazine

Hodgkin hastalığında, Non-hodgkin lenfomalarda, beyin tümörlerinde ve akciğer kanserinde kullanılan önemli bir ajandır. Nükleik asitlere, proteinlere ve fosfolipidlere bağlanan bir metildiazonium iyonunu içerir. Ayrıca çeşitli alkilleyici ürünleri ile metabolik aktivasyonu göstermektedir. Procarbazinenin de farmakokinteiği henüz yeterince karakterize edilememiştir. Yarı ömrü çok kısa olup 7 dakikada plazmadan kaybolduğundan genellikle oral kullanılmaktadır. 100 mg/m²/gün 7-14 gün müddetle oral verilmektedir.

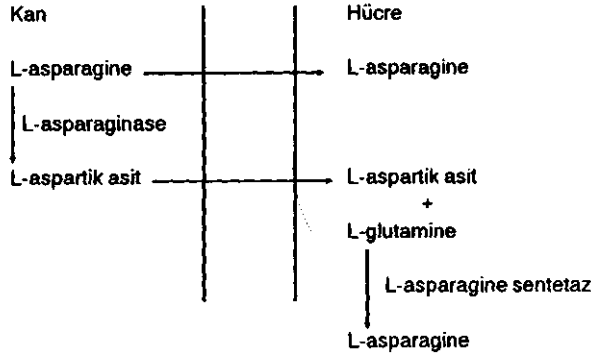
Sitotoksik etkisi DNA zincirlerinde H₂O₂ etkisiyle kırılma oluşturur. Procarbazine'nin önemli derecede yan etkileri arasında bulantı-kusma, iştah azalması, hafif ya da orta derecede lökopeni ve trombositopeni ile daha az sıklıkta rastlanan nörotoksikite sayılabilir. Sinir sistemine oluşan bu yan etki ile ekstremitelerde parestezi yanında mental durum değişiklikleri MAO inhibisyonu ile açıklanabilir. Bu yüzden procarbazine alırken hastalar tramin ihtiva eden şarap, peynir, yoğurt ve muz gibi yiyecekler almamalıdır. Bu şekilde yiyecekler alınırsa hipertansif bir kriz oluşabilir. Ayrıca antebuse benzeri etki göstererek alkol alımı ile terleme, kızarma ve baş ağrısı meydana getirir. Hipertansif bir kriz oluşursa sıklıkla makülopapüler rash veya pulmoner infiltrasyonlar ile hemolitik anemi gözlenebilir. Sitotoksik tesirine ek olarak güçlü bir immünosupressif ajan, teratojen ve karsinojenik etkisi mevcuttur. Yüksek derecede mutajenik olup, maymunlarda AML ve adenokarsinomaya neden olmuştur.

Akut lösemi ve sarkoma insidansında artışın radyoterapiyle beraber MDPP tedavisi uygulanan hastalarda gözlenmesi, procarbazine'nin bu kombinasyonda sorumlu karsinojen olarak tutulmasına yol açmıştır. Bu yüzden non-neoplastik olgularda kullanılmamalıdır.

Piyasada Natulan kapsül 50 mg. preparatı bulunmaktadır.

4. L-Asparaginase

L-Asparagine L-aspartik asitten bir amin grubunun transferi yoluyla sentezlenen bir nonesansiyel aminoasittir. Bu sentez reaksiyonunu L-asparagin sentetaz eksik olan tümör hücrelerinde aminoasit yalnızca plazmadaki aminoasitlerden sağlanır. L-asparaginase enzimi,

Tablo 3. L-asparaginasenin etki mekanizması

E.Coli veya Ervinia carotovoranadan elde edilir ve çocukluk çağı ALL olgularında asparagini güçlü bir şekilde yıkar. Tümör hücrelerinde L-asparagine sentetaz arttığı zaman L-asparaginasa direnç artar. Genellikle kullanılan dozları 6000 UI/m² 3-4 hafta (2-3 günde bir) veya 10-12 gün için günlük 1000-2000 UI/m² verilir (29).

Yarılanma ömrü 14-22 h olup, farklı preparatlarda farklı özellikler gösterir. Enzim primer olarak intrasellüler boşlukta yayılır. Bununla birlikte BOS'a hızla geçer ve antilösemik etki gösterir. Primer toksisitesi, azalan protein sentezi ile immünolojik duyarlılıkla izah edilir. L-asparaginase'a karşı (+) deri testleri tedavi edilmeyen hastalarda az görülen bir durumdur, fakat anafiaksi ilk dozda oluşabilir. Ürtiker, laringeal ödem, bronkospazm ve hipotansiyon gibi allerjik reaksiyonlar enzimin sık uygulamalarında meydana gelebilir. Anafiaksi gelişen hastalarda pasif hemaglutinasyon antikorları vardır ve anafiaksi epizotlarında serumda komplemana bağlı antikorlar bulunur. Protein sentezinin inhibisyonundan oluşan toksik etkiler, hipoalbuminemi, serum fibrinojeni, protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinde azalma; hiperlisemiyle beraber serum insülininde düşme, serum lipoproteinlerinde azalma, %25 olguda serebral disfonksiyonla beraber konfüzyon, stupor ve belirgin koma gözlenir. L-asparaginasa tedavi edilen hastalarda serebral disfonksiyonda düzelleme 44 güne kadar uzayabilir. Diğer toksisiteleri arasında akut pankreatit ve anormal karaciğer fonksiyon testleri (serum Bil.'de artış, SGOT, Alk.fosfataz) protein sentez inhibisyonuyla açıklanır. Yüzde 65 olguda bulantı, kusma ve titreme erken bir reaksiyon olarak görülür. GİS ve kemik iliği toksisitesi yoktur. MTX ile c-ARA ile beraber iyi tolere edilir. MTX ile L-ASP ALL'de iyi bir kombinasyondur. İntratrakeal olarak uygulanabilir (50-100 Ü/mg). Piyasada Kidrolaz Crasnitine flakon 10000 Üi preparatları vardır.

5. mAMSA (Amsacrine)

Amsacrine DNA'nın bağlandığı bir acridine boya derivativesi ve bir 9-anilinodur. İlk bulunduğu ALL'de güçlü etki elde edilmiştir. Özellikle c-ARA ile sinerjiz-

mi, antracyclinlere rezistan olgularda bunların yerine kullanılmasıyla yan etkilerinin daha az oluşması ilaca kullanım sahası doğurmuştur.

Etki mekanizması, diğer acridine boyaları gibi DNA sarmallarına bağlanarak tek zincir meydana getirme ve çift zincirde kırılmaya yol açılmasıdır. Sitotoksik etkisi DNA'daki oluşturduğu bu kırılmaya dayanır. DNA parçalayan enzim olan topoizomeraz II bu ilaç kullanıldığında ortaya çıkar. Daha çok S fazına etkilidir. Yavaş bölünen hücreler daha az sensitiftir.

mAMSA İV, 100-150 mg/m²/gün (5 gün) uygulanır. Karaciğerde konsantre olur ve glutatyona bağlanır. Buradan safraya atılır. Plazma yarı ömrü 7.2 iken karaciğer bozukluğu olgularında bu yarı ömür 17 saate kadar uzar. Bilirubin %2 mg'ın üzerinde olduğu karaciğer fonksiyon bozukluklarında doz %40 azaltılır. Renal yolla ilacın %20'si atıldığında kronik böbrek yetmezliğinde doz azaltılmasına gerek yoktur.

Karaciğer hücresi ve diğer dokularda mikrozomal metabolizma ile mAQDL (oksidatif ürün) ve bu da hidrolize olarak mAÜI'ya dönüşür. Bu ürün de glutatyona bağlanır. Hem MAQDL hem de mAQI oldukça sitotoksiktir ve proteine yüksek oranda bağlanır.

Yan etkileri arasında pansitopeni, ilaç kesildikten 2 hafta sonra düzeler. Akut ve kronik kardiotoxistiteye neden olabilir. Akut olarak QT intervalinde uzama, atrial ve ventriküler aritmiler ve daha sıklıkla akut kalp yetmezliği oluşabilir. Daha önceden antrasiklin toksisitesi geçiren hastalar mAMSA toksisitesine de yatkın sayılırlar. Buna rağmen kardiak toksisite %1 oranda saptanır ve genellikle kardiak öyküsü olmayan hastalarda ve ilk dozda meydana gelir. İV hazırlandığında ilaç Dextroz ya da distile su ile sulandırılmalı, şalin kullanılmamalıdır.

Türkiye'de preparatı bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beck WT. The celi biology of multiple drug resistance. *Biochem Pharmacol* 1987; 36:2879.
2. Legha SS, Benjamin RS, Cadman E et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Internal Med* 1982; 96:113.
3. Portlock CS, Fischer DS, Cadman E et al. High-dose pulse chlorambucil in advanced low grade non-hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:1029.
4. Lobel JS, O'Brien RT, McIntosh S et al. Methotrexate and asparaginase combination chemotherapy in refractory acute lymphoblastic leukemia of Childhood. *Cancer* 1979; 43:1089.
5. Fabre I, Fabre G, Goldman İD. Polyglutamylatıon, an important element in methotrexate cytotoxicity and selectivity in tumor versus murine granulocyte precursor cells invitro. *Cancer Res* 1984; 44:3190.

6. Camphos L, Guyotat D, Jaffar C et al. Correlation of MDR 1/p-170 expression with Daunorubicin uptake and sensitivity of leukemic progenitors in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 1992; 48:254-8.
7. Johnson SA, Richardson D, Hopkins J et al. Complete remission after fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993; 81:560.
8. Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine treatment of lymphoid malignancies. *Blood* 1992; 79:843-5.
9. Ackland SP, Schillsky RL. High dose methotrexate: A critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1987; 72:2017.
10. Chabner BA. Methotrexate, in *Pharmacologic principles of cancer treatment*. In: Chabner BA, ed. 1982:229-55.
11. Pallavicini MG. Cytosine arabinoside, molecular, pharmacokinetic and cytotoxic considerations. *Pharmacol Ther* 1984;25-207.
12. Capizzi RL, Yang JL, Tathmeil JP et al. Dose related pharmacologic effects of high dose ara-C and its self potential. *Semin Oncol* 1985; 12:65.
13. Stewart CD, Burke PJ. Cytidine deaminase and the development of resistance to arabinocytosine. *Nature* 1971; 233:109.
14. Rudnick SA, Cadman EC, Capizzi RL et al. High dose cytosine arabinoside in refractory acute leukemia. *Cancer* 1979; 44:1189.
15. Springgs DR, Robbins G, Arthur K et al. Prolonged high dose ara-C infusions in acute leukemia. *Leukemia* 1988; 2:304.
16. Nelson JA, Carpenter JW, Rose LM et al. Mechanism of action of 6-thioguanine, 6-Mercaptopurine and 8-azaguanine. *Cancer Res* 1975; 35:2872.
17. Rosmann M, Lee ML, Creassey WA et al. Mechanism of resistance to 6-thiopurines in human leukemia. *Cancer Res* 1974; 34:1952.
18. Yarbro JW, Kennedy BJ, Bamum CP. Hydroxyurea inhibition of DNA synthesis in ascites tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965; 53:1033.
19. Lewis WH, Wright JA. Isolation of hydroxyurea resistant chinese hamster cells with altered levels of ribonucleotide reductase. *Somat Cell Mol Genet* 1979:5,83.
20. Bender RA, Castle MC, Margileth DA et al. The pharmacokinetics of (³H) vincristine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:430.
21. Ross W, Wozniak A, Smalwood S et al. DNA damage by VP-16, mechanism and relationship to toxicity in etoposide (VP-16). In: Issel BF, Muggia FE, Carter SK, eds. *New York: Academic, 1984:103-15*.
22. Creaven PJ. The clinical pharmacology of etoposide (VP-16), in adults, in etoposide (VP-16). In: Issel BF, Muggia FE, Carter SK, eds. *New York: Academic, 1984:103-15*.
23. Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY. Continuous intravenous bleomycin therapy with vinblastine in stage II testicular neoplasia. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59:563.
24. Yagoda A, Etnabanas E, Tan CTC. Bleomycin an antitumor antibiotic clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med* 1972; 77:861.
25. Farmer PB. Metabolism and reactions of alkylating agents. *Pharmacol Ther* 1987; 35:301.
26. Schein PS, Tew KD, Mathe G. Pharmacology of nitrosourea anti-cancer agents in clinical chemotherapy: Antineoplastic Chemotherapy. In: Bukarda B, Karrer K, Mathe G, eds. *Thieme-Stratton, 1984; III:264-82*.
27. Powis G. Metabolism and reactions of quinoid anti-cancer agents. *Pharmacol Ther* 1987; 35:57.
28. Von Hoff DD, Rosencvweig M, Piccart M. The cardiotoxicity of anti-cancer agents. *Semin Oncol* 1982; 9:23.
29. Capizzi RL, Bertino JR, Handschumacher RE. L-asparaginase. *Annu Rev Med* 1970; 21:433.