

# Kemoterapinin temel ilkeleri

**Uzm. Hem. Hatice Akyol**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı*

**K**emoterapi, özellikle çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan, doğal veya sentetik kimyasal, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavi şeklidir.

1960'lı yıllara kadar kemoterapi palyatif amaçla, bazı klinik bulguların azaltılması ve hastanın yaşamını biraz daha uzatmak amacıyla kullanılmıştır. Ancak 1960'lı yıllardan itibaren hücre kinetiği bilgileri ve kinetik kavramları kemoterapi protokollerinde uygulanmaya başlanmıştır. Hücre kinetiği hakkında bilgiler arttıkça yeni ilaçlar laboratuvarlarda antikaner aktiviteleri açısından araştırılmaya başlanmıştır.

Yeni bir ilaç geliştirilirken önce hayvanlar üzerinde tolere edilebilen toksisiteyi araştırılmakta daha sonra çeşitli tümörlerdeki etkinliğine ve elde edilen yanıt oranlarına bakılmaktadır. En son olarak ise randomize edilmiş hastalarda kullanılarak sonuçların değerlendirilmesi yapılmaktadır.

## Yaşam döngüsü (hücre siklusu)

Kemoterapi prensiplerini ve nasıl etki ettiklerini anlamak için öncelikle normal yaşam döngüsünün (hücre siklusu) bilinmesi çok önemlidir. Yaşam döngüsünün başlıca 5 önemli fazı vardır:

- Go fazı:** Mitoz sonrası hücrelerin dinlendikleri ve hücre bölünmesine aktif olarak katılmadıkları devredir. Bu fazda kemoterapötik ajanların etkisi yok denecek kadar azdır. Normal hücreler zamanlarının çoğunu Go fazında geçirirler, bir uyarıcının etkisiyle çoğalan hücre haline geçebilirler.
- G1 fazı:** Uyarılma sonucunda başlar. Hücre üreme için gerekli olan RNA, enzimler ve diğer proteinler sentez edilir. Hücre bu dönemde kemoterapiye hassastır.
- S fazı:** Yeni DNA sentez edilir, hücre bölünmeye hazırlanır. Hücre bu fazı etkileyen ilaçlara hassastır.
- G2 fazı:** Mitoz için gerekli protein ve RNA sentezi hızlanır.
- M fazı:** Mitoz fazıdır. Dört safhada iki yeni hücre oluşur. Bu iki yeni hücre ya yaşam döngüsüne girer (G1) ya da kemoterapiye dirençli olarak Go fazında istirahate çekilirler.

Aslında kanser hücreleri ve normal hücreler benzer hücre sikluslarına sahiptirler. Kanser hücresiyle normal hücre arasındaki en önemli fark, kanser hücrelerinde proliferasyonu frenleyen mekanizmanın bulunmaması ve organizmayı ölüme götüren duraksız bir proliferasyon içinde olmasıdır.

Kemoterapötik ajanlar en fazla hücreler proliferatif dönemde iken etkilidirler. Bu bilgi ilaçların geliştirilmesi sırasında önem taşımaktadır. Çünkü yaşam döngüsünün bir fazına spe-

sifik etki eden ilaçlar (faz spesifik ilaçlar) yada bütün fazlara etkili (faz spesifik olmayan ilaçlar) geliştirilebilir.

Yaşam döngüsünde faz spesifik olmayan kemoterapötik ilaçlar, özellikle alkilleyici ilaçlar ve Platinum deriveleridir ki G0 fazındaki hücrelere karşıda etkilidirler ve sadece aktif olarak bölünen hücrelere değil yavaş büyüyen tümörlere de kısmen etkili bulunmuşlardır.

*İnsan vücudundaki hücreleri başlıca üç grupta inceleyebiliriz.*

**Birinci grup:** Kas ve sinir hücreleri gibi statik, proliferasyon olmayan hücrelerdir. Herediter yada çevresel faktörlerle belirlenen normal büyüklüklerine ulaştıktan sonra büyüme ve bölünme yeteneklerini kaybederler, hasar gördüklerinde tekrar yenilenmezler.

**İkinci grup:** Geçici olarak proliferasyon olabilmeyen hücrelerdir. Karaciğer, böbrek ve bazı bezler bunlara örnek verilebilir. Organ kısmen alındığında yada hasar gördüğünde hücreler bölünme ve büyümeye başlayarak organı eski boyutuna getirmeyi amaçlarlar.

**Üçüncü grup:** Bu hücreler hızla proliferasyon olanlardır. Yaşam süreleri kısadır, ölenlerin yerini yenileri alır.

Bu denge büyüme ve çoğalma ile ilgili sinyallere daima açıktır. Deri, saç, kan hücreleri bu gruptandır.

## Yaşam döngüsü zamanı

Kanser tedavi planındaki hedef, hastanın yaşam süresini uzatmak, tümör hücrelerinin yok edilmesi ve normal hücrelerin aktivitesini minimal düzeyde etkilemek olmalıdır. Bilindiği üzere bu tümörler sürekli, hızlı büyüme paterni göstermektedirler. Kemoterapi daha çok hızlı bölünen hücreler üzerine etkilidir. Kanser hücreleri proliferatif faz sırasında çok süratle mitozdan mitoz girip çıkarlar. Her hücrenin bu siklusu tamamlaması (generation time) farklı zamanlarda olmaktadır.

Bu süre genellikle 24-120 saat arasında değişebilmekte, hücre tipine bağlı olarak ortalama 48-72 saat arasındadır. Erişkinlerde hücrelerin pek çoğu non-proliferatif ve tam olarak farklılaşmıştır.

Gelişmekte olan fetusta, yenidoğan, çocuk ve adolesanlarda feed-back mekanizmaları tarafından hücrelerin proliferasyonu ile hücre popülasyonları artmakta bireylerdeki büyümeyi değişik gelişim evrelerinde etkileyerek optimal organ büyümesine neden olmaktadır. Bu nedenle kemoterapi alan pediatrik hastalarda neden muhtemel toksisite daha iyi tolere edilebilmekte ve neden pediatrik malignansiler tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler bunu daha iyi anlayabiliriz.

### Büyüme Fraksiyonu

Büyüme fraksiyonu, siklusun herhangi bir zamanındaki hücrelerin sayısını göstermektedir. Erken tümör gelişimi sırasında (tümör küçükken), siklustaki hücrelerin fraksiyonu yüksektir ve tümörler süratle bölünebilirler. Hızlı hücre bölünmesi yüksek fraksiyonlu hücrelerle kombine edildiğinde proliferatif siklusa doğru hızlı tümör büyümesi ortaya çıkmaktadır. Normal hücreler gibi tümör hücrelerinde büyümesi için kan, oksijen ve beslenme gereksinimi vardır. Bu sırada hücre büyüme hızı düşüktür ve siklus yavaşlamıştır ve büyüme hızı (ikilenme zamanı) azalmıştır. Çünkü kemoterapi hızla bölünen hücrelere karşı daha etkilidir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi birlikte kullanıldıklarında hem tümör büyüme hızı hem de hücre siklus zamanı tekrar uygun tümör küçülmesine ulaşmaya kadar artmakta ve bu durumda hücre yüzeyindeki tetikleyici mekanizmaları stimüle ederek hücrelerin yeniden dolaşıma girmesine ve kaybolan tümör kitlesinin yerine geçmesine çalışırlar. Bu aşamada kemoterapi verildiğinde ise tümörde küçülme sağlanmaktadır.

### Sitostatik ve sitotoksik tedavi prensipleri

Sitostatik ajanlar hücre gelişimini büyüme siklusunun spesifik fazında durdurmak için kullanılırlar.

Sitotoksik ajanlar ise hücreleri öldürürler. Bazı sitotoksik ajanlar düşük dozlarda verildiklerinde ve bazı sitostatik ajanlar yüksek dozlarda verildiklerinde sitotoksik olabilir ve sitotoksik ajanlar gibi davranabilirler. Sitostatik ve sitotoksik ajanların kombine olarak verilmesi prensibinde; teorik olarak daha yüksek oranda tümör hücrelerinin öldürülebilecek olması düşünülmektedir. Sitostatik ajanlar hücreleri spesifik hücre siklusunda tutmakta kullanılmaktadırlar. Örneğin, Cytarabine sitostatik etkiye sahiptir ve hücreleri G1 ve S fazında tutarlar. Methotrexate, vincristine, thioguanin gibi ajanlar ise S fazında tutarlar.

### Farmakokinetikler ve farmakodinamikler

Farmakokinetikler, ilaçların vücuttaki hareketidir (emilim, dağılım, lokalizasyon süreçleri, atılım ve dokudaki biyotransformasyonu). Farmakokinetikler, kemoterapinin başarılı uygulanmasında önemli rol oynarlar. Bazı tümörler bilindiği gibi verilen sitotoksik ilaçlara duyarlıdır. Kemoterapi uygulanan hastada ilaca yanıtını ve ortaya çıkan toksisitelerle (hepatik, renal) ilacın emilimi, metabolizması ve atılımı hakkında klinisyene fikir vermekte ve uygulanan ilacın dozu, süresi ve uygulama yolunun saptanmasında yol gösterici olmaktadır.

Farmakodinamik çalışmalarda ilaç konsantrasyonları ve vücuttaki etkileri arasında ilişki gösterilmiştir.

Örneğin; ilacın bolus yada infüzyon şeklinde verilmesiyle tamamen farklı terapötik yada toksik etki elde edilebilmesi mümkündür. Antrasikline bağlı kardiyomiyopati gelişimini azaltmak için bolus yerine kısa süreli infüzyon şeklinde verilmesi gibi.

İlacın farmakokinetiklerindeki bozukluklar farmakodinamikler üzerinde 'darbe,vuruş' etkisine sahiptirler. Bu iki prensibin anlaşılması ve altının çizilmesi gerekmektedir. Her tedavi küründen önce hastanın dikkatli ve düzenli izlenmesi, hastanın fizyolojik durumundaki değişikliklere göre doz değişikli-

ğine gereksinim duyulabileceği açısından önemlidir. Bu iki prensibin birlikte kullanılmasıyla her hasta için optimal tedavi verilmesi mümkün olmaktadır.

### Tedavi planlanırken gözönünde tutulması gereken noktalar

#### İlaç direnci ( drug resistance)

Tekli ajan kemoterapilerin kullanıldığı yıllarda ALL'de kullanıldığında etkili bulunmuş ve yaklaşık hastalarda %60 kür elde edilmiştir. Fakat hastaların pek çoğu 6-9'uncu aylarda relaps yapmıştır. Bu sonuçlara dayanarak kanser hücrelerine karşı ilaç direnci olabileceği ve bu direncin iç direnç (intrinsic resistance) veya kazanılmış direnç (acquired resistance) olabileceği düşünülmüştür. Bu direnç mekanizması hücre membranında yer alan ve bir protein olan 'P glycoprotein'inin çok sayıda ifade edilmesi ile ilaç direnci ortaya çıkmaktadır. Bu protein tıpkı bir pompa gibi çalışmakta ve hücre içerisinden kemoterapötik ajanları süratle dışarı atmaktadır. Çoklu ilaç direnci (multiple drug resistance-MDR) olan hücrelerde MDR gen amplifikasyonu olup, RNA'larında yüksek oranda P glycoproteininin yapıldığı düşünülmektedir. Bazı ajanların bu proteine daha fazla duyarlı olduğu bilinmektedir. Bunlar içerisinde antitümör antibiyotikler, epipodophylotoxinler, doxorubicine, bleomycine ve vinca alkaloidleri yer almaktadır. Kemoterapi planlarken ve kemoterapi protokolü geliştirirken ilaç direnci olabileceği unutulmamalıdır.

#### Toksisiteler

Diğer önemli bir nokta kemoterapötik ajanların seçici olmayan yani hem tümör hücrelerine hem de normal hücre üzerine olan yan etkileridir. Toksisiteler, sıklıkla ilaçlarda doz sınırlayıcı, hasta yaşamını tehdit edici, yaşam kalitesini bozan, hasta tarafından kabul edilemeyen, kısa veya uzun süreli olabilmektedirler. Toksisitelerin düzelebilmesi için tedavi kürleri arasında normal hücrelerin kendilerini toparlayabilmesi için fırsat verilmelidir.

En sık gözlenen toksisiteler kemik iliğinde baskılanmaya bağlı lökopeni,trombositopeni şeklinde, gastrointestinal sistemde mukozit, stomatit, bulantı, kusma, diyare yada saçlı deride alopesi olarak klinikte karşımıza çıkmaktadır. Kemoterapi uygulanan hastalarda toksisitelerin önlenmesinde ya da ortadan kaldırılmasında hemşirelik bakımının önemi tartışması çok önemlidir.

#### Tedavi yaklaşımları

Bütün hastalar için kür ve kaliteli yaşam tedavinin ana amaçlarıdır. Bu amaçlar birden fazla faktöre bağlıdır. Bunlar içerisinde; hastalığın tipi, evresi, yaygınlığı, tedavi seçenekleri, gelişen teknoloji, bilimsel veriler, onkolojide ekip yaklaşımı, bilinen yanıtlar ve hastanın bilgilendirilmesi yer almaktadır.

Tedavilere yaklaşımlar uzun süreli deneyimler ve yenilikleri takip etmeyi gerektirmektedir. Ulusal ve uluslar arası işbirliği, deneyimlerin paylaşılması, tedavi, araştırma ve veri toplama da ortak yaklaşımların kullanılması önem kazanmaktadır. Kemoterapide, maksimum düzeyde tümör hücre ölümünü sağlarken, yüksek mitotik indeksli normal hücrelerin (kemik iliği, oral mukoza, saç follikülleri gibi) minimal düzeyde etkilenmesi amaçlanmalıdır. Hastada uzun süreli kür beklenmiyorsa pal-

yatıf amaçlı destek tedavi ve semptom kontrolü sağlanarak, hastaya toksisite yükleyen yoğun tedavilerin verilmesinden kaçınılmalıdır.

Tekli ajanlardan kombine ilaçlara geçiş ALL tedavisinde kemoterapötik ajanların kombinasyonlarının etkisi hastalardaki tam remisyon oranlarındaki artışlar yanında remisyonda kalış sürelerini de uzattığı (%95) gösterilmiştir. Primer kombine tedavi ile tanışma, cell-line direnci yenmek için tek ajan ilaçlar kullanılmıştır. Tekli ajanlar daha az toksik ve sinerjistik etkili ilaçlardır ve diğer ilaçlarla kombine edildiklerinde antitümör etkileri artmaktadır. Tümörlerin hepsi değil fakat bazıları tekli ajanlara yanıt vermektedir. Ancak ilaç direnci varsa bu mümkün değildir.

#### ***Kombine tedavi planlarken prensipler:***

1. Tek ilaç çalışmalarında ö tümör üzerinde tercihen tam remisyon sağlayan ilaç olması
2. Diğer ilaçlarla çapraz direnç (cross-resistance) göstermemesi
3. Etki mekanizmalarının antagonist olmaması
4. Hücre yaşam döngüsünün veya metabolik yollarının farklı noktaları üzerinde etkin olması
5. Toksisitelerinin birbirine eklenmemesi
6. Kombinasyonda her ilacın uygun dozda ve aralıklarla veriliyor olması.

#### **Adjuvan (yardımcı) kemoterapi**

Adjuvan kemoterapinin, hızla proliferen olan yüksek fraksiyonlu tümör hücrelerinde, tümörün uygun şekilde çıkarılması ve radyoterapiyi takiben etkili olduğuna inanılmaktadır. Böylece cerrahi olarak tümör yükünün azaltılmasından sonra ilaca karşı direnç gelişme riskide azalmaktadır.

Adjuvan tedaviler, diğer tedavilerin (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) yanında kullanılmaktadırlar. Adjuvan kemoterapinin kullanımı sıklıkla pediatrik solid tümörlerde olmaktadır. Burada amaç, akciğer kemik, kemik iliği, lenf nodları ve diğer alanlardaki mikro metastatik kalıntıları yok ederek metastatik rekürrensini önlenmesidir.

#### **Neoadjuvan kemoterapi**

Adjuvan kemoterapi uygulamasından sonra progresyon (hastalıkta ilerleme) olursa kullanılan kemoterapi definitif lokalize tedaviden önce, tümör kitlesini küçültmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu nedenle daha az radikal cerrahi veya radyoterapi gereksinimi duyulacağından mikro metastatik hastalığın tedavisini sağlamaktadır. Bu tedavinin kullanılmasıyla kısmen tümöre, kısmen de hastaya etkili olmaktadır. İleriki tedavi kürlerinde definitif lokalize tedaviden yararlanmadan söz edilmektedir.

#### **Doz-yoğunlaştırılmış rejimler**

Kemoterapi protokolleri geliştirilirken çoklu ilaç direnci (MDR) ve tedavi toksisiteleri gözönünde tutulması gereken en önemli iki faktördür. Kombine tedavilerin gelişimi ile ciddi olarak bu problemlerin üstesinden gelindiği bildirilse de hala tümör hücreleri için direnç gelişmesi söz konusudur.

Yoğun tedavilerin her bloğu arasında vücudun kendini toparlaması için, normal hücrelere 'istirahat veya düzelve' sü-

resi verilmelidir. Normal hücreler maliyen hücrelere göre daha çabuk düzelve kapasitesine sahiptirler. Bu süre çok önemlidir. Şayet zaman çok uzun olursa tümör hücrelerinin toparlanması ve potansiyel ilaç direnci gelişimi için fırsat verilmiş olacaktır. Bunun yanı sıra süre çok kısa olursa bu sefer de normal hücreler için toksik olacaktır. Bazı vakalarda toksisiteler nedeniyle doz azaltılmasına gidilmektedir. Yoğun tedavilerdeki amaç, etkili kemoterapötik ajanlarla, maksimum dozlarda, mümkün olduğunca sık aralıklarla, maksimum tümör hücresi öldürmek ve çoklu ilaç direncini önlemektir.

#### **Doz-yoğunlaştırıcı tedavilerin minimal gecikme ile verilmesi için geliştirilen stratejiler**

- 1- Kemik iliği toksisitesine(miyelosüpresyon)karşı hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanılması. Tüm kombine rejimlerin doz sınırlayan yan etkisi olan miyelosüpresyon, granulosit uyarıcı faktör (G-CSF) veya granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) tedavileri ile azaltılabilmektedir. Kemoterapi sonrası veya kemoterapiden birkaç gün önce başlanılan büyüme faktörlerinin Nötropeni süresini kısalttığı ve derinliğini azalttığı kanıtlanmıştır.
- 2- Solid tümörlerde hematopoietik kök hücre destekli tedaviler. Doz yoğunluğunun yarattığı miyelosüpresyonlarla baş etmek için kullanılan farklı bir yöntemdir. Gerek hastanın kendisinden (otolog), gerekse HLA-uygun diğer vericiden (allojeneik), kemik iliğinden veya periferik kandan toplanan hematopoietik kök hücrelerin yüksek doz kemoterapinin yarattığı kemik iliği aplazisine karşı kullanılması son yıllarda yaygın olarak uygulanmaktadır.
- 3- Mesane toksisitesine karşı MESNA (okzazafosforin) kullanılması. Başta siklofosamid ve ifosamid olmak üzere okzazafosforinlerin inaktif metaboliti olan akroleinin mesane epitelini harap ederek oluşturduğu hemorajik sistit bu ilaçların yüksek dozlarda kullanılmasını engellemektedir. Çeşitli tümörlerde doz yoğunluğunun etkin olduğu gösterilen bu ilaçlar yüksek dozlarda, kemoterapötik etkilerine dokunmadan mesane üzerindeki toksik madde olan akroleinin sülfidril gruplarını bağlayarak onu inaktive eden mesna ile birlikte verilirler. Mesane koruyucu etkisi çok fazladır.
- 4- Yüksek doz metotrexatın folinik asitle (lökoverin) birlikte verilmesi(lökoverin kurtarması). Methotrexat'ın 500-1000 mg/2'yi aşan dozlarda kullanıldığında folik asitin, folik asit redüktaz enzimi aracılığıyla aktif metaboliti olan tetrahidro folata (folinik asit) metabolize olmasını dönüşümsüz olarak bloke eder. Folik asit eksikliğinin yaşamsal önem taşıdığı tümörlerde (ör: osteosarkomlar) bu blok 6-12 saat içinde çok sayıda tümör hücresinin ölümü ile sonuçlanır. Normal hücreler ise folik asit eksikliğine 24 saat kadar dayanırlar. Yüksek doz metotrexattan 24 saat kadar sonra yeterli dozda folinik asit verilmesi normal hücreleri kurtarır. Bu nedenle, tedaviye lökoverin kurtarması (leucovorin rescue) tedavisi de denilmektedir.

- 5- Lokal tümör alanlarında yüksek ilaç dozları için bölgesel kemoterapi uygulamaları. Santral sinir sistemini tutan tümörlerde (lösemi, lenfomalar) beyin omirilik sıvısına yeterli dozda geçmeyen sistemik ilaçlar yanında kullanılan intratekal tedaviler bu tip uygulamalara örnektir. Karaciğer ve bazı ekstremitelerde tümörlerinde uygulanan intra-arteriyel ve yine ayrıca intra-peritoneal veya intra-plevral ilaç uygulamaları bu grup tedavilerdendir.
- 6- Kemoterapötik ilaçların uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanması. Başta antrasiklin grubu kemoterapötikler olmak üzere bazı ilaçların 24 saat veya daha uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanması terapötik etkiyi azaltmadan toksik etkileri azaltabilmektedir. Son yıllarda pek çok kemoterapötik ilacın uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir.

Tablo. Kemoterapide Yanıt Ölçütleri

Ölçüt	Tanım
Tam yanıt (CR)	Hastalığa ait tüm klinik-laboratuvar bulguların en az bir ay içinde tamamı ile ortadan kalkması
Kısmi yanıt (PR)	Hastalığa ait klinik-laboratuvar bulguların %50'den fazla gerilemesi
Durağan yanıt (SD)	Hastalığa ait klinik-laboratuvar bulgularının %50'den daha az gerilemesi veya %25'den az ilerlemesi durumu
İlerleyen hastalık (PD)	Hastalığın herhangi bir bulgusunda %25'den daha fazla olan ilerleme veya yeni lezyonun ortaya çıkması durumu

### Antikanser ilaçların etki mekanizmaları

Antikanser tedavide sıklıkla kullanılan ilaçların pek çoğu DNA ve RNA sentezini bozarak etki etmektedir. Fluorourasil, methotrexat, merkaptopürin ve tiyoguanin gibi antimetabolitler ya nükleotid öncüllerinin sentezinin bozmakta ya da DNA'ya bağlanmaktadır. Alkilleyici ajanlar kovalan bağlarla DNA'ya bağlanıp DNA'yı zedelemektedirler. Topoizomerazların DNA eşleşmesi, kopyalanması ve tamirinde önemli rolü vardır. Antrasiklinler ve epifiltoksinler DNA'nın yeniden bağlanmasını engellerler. Vinkristin, vinblastin ve paklitaksel gibi ilaçlar tübülün fonksiyonunu bozarak eşleşen kromozomların iç içlikçikleri tarafından hücre kutuplarına çekilmesine engel olurlar.

Asparaginaz gibi enzimler kandaki asparajini parçalayarak protein sentezi için gerekli bu amino asidi yok ederler. Hücrenin yaşam döngüsünün kontrolünde bozulma kanser patogenezi içinde temel mekanizmalardan birisidir. Normal hücrelerin yaşam döngüsünde G1, S, G2 ve M fazları vardır. Tüm bu fazlarda negatif kontrol mekanizması çalışır. Hücrenin G1 fazından M fazına geçişini kontrol eden ana faktör 'hücrenin gardiyanı' adı ile tanımlanan p53 proteinidir. DNA'nın zedelenmesi durumunda p53 zedeli DNA'daki hasarın durumuna göre hücreye farklı sinyaller verir. Hasar tamir edilebilecek kadar küçükse hücreyi mitozdan çıkararak tamir edilmesine zaman tanır. Eğer hasar büyükse o zaman hücreye intihar (apoptoz) sinyali verir. Hücre mitoz girer, dolayısıyla hücre ölür. Diğer taraftan kemoterapötiklerle zedelenmiş hücreye sağlam p53'ün apoptoza gidiş sinyali göndermesi gerekirken defek-

tif genin bu sinyali göndermemesi tümöral hücrede apoptozu önler ve hücre yaşamaya devam eder. Moleküler değişikliklerin hücre döngüsünün kontrolünü nasıl değiştireceğini bilmek zordur.

Mutasyonlar bazen kemoterapötiklere duyarlılık kazandırırken, bazen de direnç gelişmesinden sorumludurlar.

### Kemoterapötik ilaçlar ve özellikleri

Kemoterapötik ilaçları etkilerine göre iki grupta inceleyebiliriz.

#### 1- Hücre siklusuna bağımlı ilaçlar.

S fazına dönük ilaçlar (Antimetabolitler): Hücre metabolizmasını ve DNA sentezini bozarak etki ederler. Methotrexate, 5Fluorouracil, Cytarabine, Procarbazine, 6 Tyoguanin, 6 Mercaptopurine gibi.

M fazına dönük ilaçlar (Bitki alkaloidleri): Ana hücreden iki yavru hücre oluşmasını engellerler. Vincristine, Vinblastine bu gruptandır.

G2 fazına dönük ilaçlar (Antitümör antibiyotikler): RNA, DNA ve protein sentezini etkilerler. Bleomisin, Acytnomycin-D, Daunorubisin gibi.

#### 2- Hücre siklusuna bağımsız ilaçlar

Alkilleyici ajanlar: Hücre çekirdeğini, DNA ve RNA sentezini etkilerler. Hızlı çoğalan hücrelerin ölümüne yol açarlar. Nitrojen mustard, Cisplatin, Cyclophosphamide, Procarbazine gibi

Hormonlar: Tümör ortamını değiştirerek büyüme ve çoğalmayı engellerler, protein sentezini bloke ederler. Estrojenler, Kortikosteroidler gibi.

Antibiyotikler: DNA replikasyonunu bozarlar. Adriamisin gibi.

Kemoterapötik ilaçlar kimyasal yapıları ve hücre aktivitesine göre 6 sınıfa ayrılmaktadırlar:

\***Alkilleyici ajanlar:** Sitotoksik etkileri, bünyelerindeki elektrofilik alkil kökü ile target makromoleküllerin nükleofilik parçasının geri dönüşsüz bir kombinasyon yapması ile olmaktadır. Bu gruptaki ilaçlar arasında, Busulfan, Carboplatin, Carmustine, Clorambusil, Cyclophosphamide, Dacarbazine, İfosfamide, Lomustine, Melphalan, Nitrojen mustard, Procarbazine, Thiotepa yer almaktadır.

\***Antimetabolitler:** Hücrenin normal metabolitleri ile benzerlik gösterdiklerinden onların yerine, enzimler için benzerlik gösterdikleri metabolitlerin yerine geçer veya aynı rolü alarak aktiviteyi bloke eder, azaltır yada makromoleküllerin içine girerek, fonksiyonu olmayan bir makromolekül yaratırlar.

Bu grupta; Cytarabine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine yer almaktadır.

\***Bitki alkaloidleri:** Podofilotoksinler'den ve vinca alkaloidlerinden semisentetik olarak elde edilen ilaçlardır. Hücre bölünmesini mitoz safhasında durdururlar. Bu grupta; Vincristine, Vinblastine, Etoposide, Teniposide yer almaktadır.

\***Antitümör antibiyotikler:** Hücrede DNA ve RNA transkripsiyonunu durdurup, dokularda uzun süre kaldıklarından DNA sentezi boyunca hücre ölümüne yol açarlar. Radyasyonla birlikte verildiklerinde toksisiteyi arttırırlar. Actinomycin-D, Adriamycin, Bleomycin, Epirubicin, İdarubicin bu gruptadırlar.

**\*Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler pasif difüzyonla hücre içine girip, glukokortikoid reseptörleri ile bağlanarak çekirdeğe geçer, orada DNA ile bağlanıp transkripsiyon olayını bozarlar.

**\*Diğer çeşitli yapıda ilaçlar:** L-Asparaginase bu grupta yer almaktadır. Escherichia coli veya Erwinia kültürlerinden elde edilen bir enzimdir. Blastik hücrelerde DNA ve RNA sentezini inhibe eder.

### **Kemoterapi hemşiresi yönünden konunun önemi**

Klinikte çalışan, kemoterapi uygulayan hemşireler için kemoterapinin temel ilkelerinin bilinmesi gerçekten çok önemlidir. Kemoterapötik ilaçların hücre siklusunun hangi fazında etkili oldukları tedavi protokolünü hazırlayan ve seçimini yapan onkologları ilgilendirmekte ise de kemoterapinin hazırlanması, uygulanması ve de ortaya çıkan yan etkilerin gözlenmesi de hemşireleri yakından ilgilendirmektedir.

- 1- Kemoterapinin temel prensiplerini bilerseniz, şimdiye kadar ki uygulamalarınızı daha iyi analiz edebilirsiniz. Hastalarda kemoterapi uygulamasından sonra kaçınıcı günlerde nadir beyaz küre sayımları görüleceği ve muhtemel toksisiteelerin ortaya çıkabileceğini tahmin edebilirsiniz.
- 2- Uyguladığınız ilaçların neden belli aralıklarla, bazen puşe, bazende kısa veya uzun süreli infüzyon şeklinde uyguladığının mantığını anlayabilirsiniz.
- 3- Bazı ilaçların uygulanmasından sonra ağız içinde mukozit veya stomatit gelişmemesi için ağız bakımı yapılmasının ne denli önemli olduğunu bilincine varırsınız.
- 4- İlaçların farmakokinetiklerini bilerseniz, neden yüksek doz Methotexate tedavisi sırasında hastanın aldığı-çıkarıldığı izleminin yapıldığını, hidrasyonun gerektiğini, sık sık idrar dansite ölçülmesini, idrarın alkalizasyonunun önemini, ilacın plazma konsantrasyonlarına göre lökoverin kurtarması (Lecouvorin rescue) adı verilen ilacın düzenli aralıklarla ve mutlaka verilmesinin önemini anlayabilirsiniz.
- 5- Bazı hastalarda uygulanan çok sayıda ilaca rağmen neden iyi tedavi yanıtları elde edilememesinin temelinde bazı ilaçlara karşı ilaç direnci gelişebileceğini düşünebilirsiniz.
- 6- Hastalarda uygulanan kemoterapi kürleri esnasında kemik iliğini destekleyerek nötropeni yaratmamak için bazı destek tedavilerin (GCCF-Neupogen) gerektiğini, kemoterapi alan hastalarda hemşirelik izlem ve gözleminin, semptom kontrolünün ve hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesinin ne denli önemli olduğunu daha iyi anlayabilirsiniz.

### **Kaynaklar**

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third ed. (1997). Lippincott & Raven, 215-272
2. Gibson F, Ewans M.(1999) Pediatric Oncology Acute Nursing Care. London, Whurr Publisher.
3. American Cancer Society (1987) Nursing Management of the patient receiving chemotherapy.
4. Devita VT (1997) Principles of chemotherapy, in Devita VT, Hellman S, Rosenberg S, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott.