

# KEMOTERAPÖTİKLERE GİRİŞ\*

Prof. Dr. Gül AYANOĞLU-DÜLGER\*\*

Kemoterapi vücudu istila eden mikroorganizmaları veya parazitleri konakçıya zarar vermeden öldüren ilaçlarla yapılan tedavi şeklidir. Vücutta hastalık etkeni olarak davranan organizmalar çok çeşitli (virüs, bakteri, protozoer, mantar, amib, helmint, riketsiya vs.) olduğu için kemoterapide kullanılan ilaçlar da çok çeşitlidir. Neoplastik hücrelerde normal vücut hücrelerinden kaynaklanmakla beraber vücut için malinyite göstermeleri, çabuk çoğalmaları ve normal vücut hücrelerinden farklı biyokimyasal özellikler taşımaları nedeniyle patojen organizmalara benzetilebilir ve bu nedenle kanser ve diğer neoplazmların tedavisinde kullanılan ilaçlara da kemoterapötikler denir.

Antibakteriyel ilaçlar içinde önemli bir grup antibiyotiklerdir. Antibiyotikler bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından biyosentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen veya onları öldüren kimyasal maddelerdir. Bugün antibiyotiklerin de bazıları tamamen sentezle elde edilmekte veya yarı sentez suretiyle daha istenen nitelikte türevleri hazırlamakta olduğundan bunlar da kemoterapötikler sınıfına sokulmaktadır.

**Kemoterapinin ana ilkesi** konakçıda hiç ya da çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni organizma üzerinde yeterince toksik

---

\* Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1 Prof.Dr.S.Oğuz KAYAALP, 1989 5.Baskı'dan kısaltılarak alınmıştır.

\*\* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Nişantaşı - İST.

veya letal etki oluşturmaktadır. Bunlar vücutta kimyasal maddelerin selektif etkisi için tipik örnektir. Mikroorganizma ile memeli hücresi arasındaki biyokimyasal ve yapısal farklılık sayesinde bu selektiflik mümkün olmaktadır. Ancak farklı kemoterapötiklerde bu selektifliğin derecesi farklıdır.

Penisilinler selektivitesi en fazla olan ilaçlardır, memelide yalın toksik etkileri çok azdır. Oysa hücre çekirdeğine, RNA ya da DNA'ya etki eden ilaçlarda selektivite düşüktür, memeli hücresinde de zararlı etkileri vardır.

Kemoterapötikler vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar:

- i) **Bakteriyostatik olanlar:** Bakteri hücresinin gelişme ve üremesini engellerler; bu bakteriler vücudun hümmoral ve hümmesel savunma mekanizmaları tarafından kolayca öldürülebilir, yok edilirler.
- ii) **Bakterisid olanlar:** Bakteri hücresini dolaysız olarak yok ederler. Haliyle tedavide bakterisid ilaçlar tercih edilir, özellikle hastalık nedeniyle kişide genel bir düşkünlük ve savunma mekanizmalarında zayıflama varsa (agranülozitozda olduğu gibi). Antimikrobik ilaçların bakteriyostatik etki gücünün bir göstergesi **minimum inhibitör konsantrasyon (MIK)** değeridir; bu sıvı kültür ortamında yapılan testle değerlendirilir. Bu değer ne kadar ufaksa ilaç o kadar güçlüdür. Bakterisid etki gücü ise **minimum bakterisid konsantrasyon (MBK)** üzerinden değerlendirilir; bu sıvı kültür ortamında standart koşullarda bakterilerin %99.9'dan fazlasını öldüren minimum ilaç konsantrasyonda ise bakteriyostatik etki gösterir yani bakterilerin üremesini durdururlar (MBK). Kural olarak, antibakteriyel ilaçların klinikte kullanılan dozları ile oluşturdukları plazma düzeyleri MIK ve MBK'nin üzerinde olmalıdır.

## Rezistans

Genel anlamı ile mikroorganizmaların kemoterapötikten etkilenmemesi demektir. Klinik anlamda ise mikroorganizma veya suşununun ilacın kullanılan doz aralığında oluşturduğu plazma konsantrasyonundan etkilenmemesi demektir. Bazı mikroorganizmalar bazı kemoterapötiklere karşı doğal olarak rezistandırlar. Bazı bakteriler ise bazı kemoterapötiklere gelişme ve çoğalma döneminde duyarlı oldukları halde durgunluk döneminde rezistandırlar.

Diğer bir rezistans şekli kazanılmış rezistanstır. Burada başlangıçta bakteri popülasyonu ilaca duyarlıdır. Ancak temas süresi uzarsa veya yinelenen temaslara bakteride ilaç etkisine karşı rezistans gelişir. Bu nedenle başlangıçta

ufak dozlar ile bakteriye karşı etkili olan ilaç zamanla aynı dozda etkisiz kalabilir, hatta bazen çok daha yüksek dozlarda bile etkisiz kalabilir. Rezistans in vivo veya in vitro koşullarda gelişebilir. Bir kemoterapötiğe karşı rezistans geliştiğinde benzeri ilaçlara karşı da **çapraz rezistans** gelişir. Bir de **multipl rezistans** vardır; bakteride birden fazla rezistans geni bulunması nedeniyle yapısı ve etki mekanizması farklı ilaçlara karşı rezistans oluşması hâlidir.

Bazı bakterilerde rezistans ile ilgili gen her zaman fonksiyonel değildir. (Her zaman ekspresyona uğramaz). Bazı çevre koşulları etkisi ile gen indüklenir ve fenotipik rezistans oluşur. Örn. bazı bakteri türlerindeki betalaktamaz genleri ortamda betalaktam antibiyotikleri bulunduğu anda indüklenir ve bakteri beta-laktamaz enzimini salgılar. Bu tür enzimlere indüklenebilir beta-laktamaz denir ve bakterinin direnç kazanmasına yol açar.

Rezistans oluşumunun pratik yönden sakıncaları şunlardır:

- i) Mutad tedaviyi başarısız kılar, mortaliteyi artırır.
- ii) Mutad doz yetersiz kaldığı için dozun artırılmasına ve tedavinin uzamasına yol açar, hastada yan tesir oluşması ve tedavinin maliyeti artırır.
- iii) Henüz rezistans oluşmamış yeni, pahalı ilaçların ya da kombine tedavinin uygulanmasına yol açıp maliyeti artırır.

Rezistans gelişmesi olasılığını azaltmak için tedavide şu hususlara dikkat edilmelidir:

- a) Eğer infeksiyon etkeni bakteri duyarlı ise kemoterapötik kullanılmalıdır. Soğuk algınlığı gibi virütik hastalıklarda bu ilaçların kullanılması suistimaldir ve rezistans gelişmesine yol açar.
- b) İlaç yeterli dozda ve mümkün olduğu kadar kısa süre uygulanmalıdır. Etkisiz dozda ve/veya gereksiz yere uzun süre ilaç kullanımı rezistans gelişmesine neden olur.
- c) İlk koşulun yerine getirilmesi için mümkünse ilaç kullanılmadan önce duyarlılık testleri yapılmalıdır ve ona göre ilaç seçilmelidir.
- d) Bölgelerde çeşitli bakterilerdeki rezistans prevalansı iyi bilinmeli ve sık sık taranmalıdır.
- e) Kemoterapötiklerin yoğun olarak kullanıldığı ve rezistans gelişmesi olasılığının fazla olduğu hastanelerde bu ilaçların kullanımı belli esas-

lara bağlanmalıdır.

- f) Mümkün olduğunca dar spektrumlu kemoterapötikler kullanılmalıdır.
- g) Bazı infeksiyonlar insana hayvandan geçtiği için kemoterapötiklerin hayvanda kullanımı kısıtlanmalıdır. Bazen hayvanda et verimini artırmak için de kemoterapötik kullanılır; bu amaçla insanda terapötik değeri olan ilaçlar seçilmemelidir.

### Antimikrobik Spektrum

Belli bir kemoterapötiğe duyarlı olan mikroorganizma türlerinin tümüne o kemoterapötiğin spektrumu denir. Bazı kemoterapötikler sadece bir veya birkaç bakteri türüne etkilidir. (INH, nistatin, Pen G gibi). Bunlar dar spektrumludur. Fazla sayıda bakteri ve diğer mikroorganizma türlerine etkili olanlar ise geniş spektrumludur (tetrasislinler, kloramfenikol vs.). Bunlar bazen yararlıdır, zira infeksiyon etkeni saptanmadığında başarılı tedavi sağlarlar. Öte yandan barsakta ve ciltte bazı mantar ve bakterilerin üremelerine neden olup superinfeksiyonlara yol açarlar. Ayrıca birçok bakteri türünde rezistansa yol açarlar.

Antimikrobik ilaçların spektrumu ortamdaki ilaç konsantrasyonu ve bakteri suşuna göre değişkenlik gösterir.

- i) Bir ilacın mutad spektrumu, ilacın mutad dozları ile vücut sıvılarında oluşturduğu konsantrasyondan etkilenen bakteri türlerini belirtir. Ancak yüksek konsantrasyonda diğer bazı bakterileri de etkileyebilir. Örn. İlaç aktif şekilde idrarda çok yüksek düzeylere ulaşabilir ve spektrumu genişleyebilir. Böylece, bir bakterinin neden olduğu sistemik infeksiyona karşı etkisizken aynı bakterinin neden olduğu idrar yolları infeksiyonuna karşı etkili olabilir.
- ii) Bir de spektrum kısmen izafidir. Örn. ilacın spektrumuna giren bakterinin bazı suşları ilaçtan etkilenmeyebilir, ya da spektruma girmeyen bakterinin bazı suşları ilaçtan etkilenebilir.

### Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

Bu ilaçların etki mekanizmaları başlıca 5 grupta toplanır:

- 1) Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe etmek ve litik enzimleri aktive etmek suretiyle etkili olanlar.

Bakteri hücresi bütün hücrelerde mevcut lipoprotein yapısındaki sito-

plazma membranına ilave olarak bu membranın dışında bir de rijid bir hücre duvarına sahiptir. Gram (-) bakterilerde duvar gram (+)'lere göre daha incedir. Fakat dış tarafında lipopolisakaritli poprotein yapısında bir ikinci duvar (dış duvar) vardır. Bakteriler dış ortamdan suda çözülmüş birçok maddeyi alarak sitoplazma konsantre ederler, bu nedenle hücre içi osmotik basınç çok yüksektir. Hücre duvarı sayesinde bu osmotik basınca karşı direnme olur ve hücre bütünlüğünü korur. Bu duvar herhangi bir nedenle oluşmazsa hücre şişer ve parçalanır. Bazı antibiyotikler bu duvarın sentezi ile ilgili biyokimyasal olayları bozarlar ve bunun sonucu hücre ölür. Bu ilaçlar gelişmesini tamamlamış bakterilere etkisizdir. Zira bunlarda bakteri hücre duvarı oluşmuştur. Dolayısı ile üremekte ve gelişmekte olan bakterileri öldürürler.

Hücre duvarının ana maddesi murein'dir ve bu polimer bir bileşiktir, mukopolisakarit yapısındadır. Bu duvarın sentezi sırasında kullanılan bir kimyasal grup sefalosporinler ve penisilinler tarafından engellenir. İlaçlar bu grubun kimyasal analogudur yani antimetabolik olarak davranırlar ve sentezde rol oynayan transpeptidaz enzimlerini inhibe ederler. Bu enzimlere penisilin bağlayan proteinler (PBP) denir. PBP'lerin inhibisyonu önce bakteride şekil bozukluklarına, takiben lizise yol açar.

Penisilinlere duyarlı bakterilerde otolizin denen litik enzimler bulunur. Pen. ve sefalosporinler doğal otolizin inhibitörlerini bloke ederek bu enzimlerin etkinliğini artırır ve hücrenin lizise uğramasını kolaylaştırırlar.

Sikloserin de bakteri duvarı sentezini bozar fakat farklı bir kademedede, alanin'in antimetabolitidir.

## 2) Sitoplazma membranının permeabilitesini artırarak etki.

Sitoplazma osmotik bir engeldir ve bakteri için gerekli maddeler bu membrandan pasif veya aktif transportla geçerek ortamdan hücre içine alınırlar.

Deterjan (yüzey aktif) özellikle bazı antibiyotik ve antiseptikler stoplazma membranı permeabilitesini artırırlar ve stoplazmada bulunan fonksiyonel önemi fazla bazı ufak moleküllerin hücre dışına sızmasına neden olarak bakterisid etki gösterirler. Gelişmekte olan veya gelişmesini tamamlamış her dönemdeki bakteride etkili olurlar. Polimiksinler, gramisidin, amfoterisin B, nistatin, diğer bazı antifungal ilaçlar

ve siklosporin A. Bazı antiseptikler de (heksaklozofen gibi) benzer şekilde etki gösterirler.

- 3) Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki.

Bu tip ilaçların genellikle antibakteriyel spektrumları geniştir. Hem gram (+), hem (-) bakterilerin gelişmesini inhibe eder, bakteriyostatik, bazen de bakterisid (aminoglikozitler) etki yaparlar.

Bu antibiyotiklerin bazıları bakteri ribozomları ile kombine olur ve m-RNA tarafından yönetilen protein sentezini bozarlar. Fakat memeli hücrelerinde protein sentezini etkilemezler.

Kemoterapötikler protein sentezini değişik kademelerde etkiler, böylece bakteri hücresi için gerekli olan proteinlerin, bu arada enzimlerin sentezini bozarlar.

Aminoglikozitler, tetrasiklinler, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol.

Memelide mitokondriyel protein sentezini en fazla bozan, memeli hücrelerine kolayca girebilen bir ilaç olan kloramfenikoldür. Tetrasiklinler ancak çok yüksek konsantrasyonlarda memeli hücrelerinde protein sentezini bozarlar.

- 4) Genetik materyel içinde DNA sentezini veya DNA kontrolü altında yapılan m-RNA sentezinin bozulması ile oluşan etki.

Bunların çoğu memeli hücresi çekirdeğini de etkilerler ve sitotoksik ilaçlardır. Çoğu antibakteriyel amaçla kullanılmaz, sadece memeli hücrelerine fazla toksik olmayan rifamisinler ve kinolonlar antibakteriyel olarak kullanılır. Diğer ilaçlar genellikle antineoplastik amaçla kullanılırlar.

- 5) İntermedier metabolizmayı bozarak etki edenler, sulfonamidler, sulfonlar, trimetoprim, PAS, INAH bu şekilde etki ederler. Bunlar bakterinin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini önlerler. Bakteriler için antimetabolit niteliğindedirler.

**Tedavide kemoterapötik seçilirken dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır.**

**İlaç seçimi:** Hastadan alınan vücut sıvısı ya da salgılardan bakteri üretilerek antimikrobik duyarlılık testleri yapıp bakterinin antibiyogramı sap-

tanır. Bu mümkün değilse teşhise dayanılarak ilaç seçilir.

Hasta ile ilgili bazı faktörler de gözönüne alınır. Hastanın daha önceki kullanımında ciddi yan etkisi görülen ilaç kullanılmaz. Ağır hastalarda ya da kusması, ishali olanlarda parenteral şekiller önerilir. İlacın eliminasyon şekli ve eliminasyon organlarının durumu, ayrıca tedavinin maliyeti de gözönüne alınmalıdır.

Seçilen ilacın istenen etkiyi gösterebilmesi için yeterli dozda, uygun aralıklarla ve yeterli süre verilmesi gerekir. İnfeksiyon hastalıklarında ilaç kural olarak ateş düştükten sonra üç gün daha verilmelidir. Geç ve sık nüks yapan bazı hastalıklarda ise (tbc, tifo, endokardit vs.) klinik düzelmeden sonra bir veya birkaç hafta, hatta birkaç ay daha tedaviye devam edilir.

### **Kemoteropötiklerin önemli yan tesirleri:**

Bu grup ilaçların da bazı yalın toksik etkileri veya alerji oluşmasına bağlı yan tesirleri vardır.

#### *1) Anafaktik tipte (tip I) ilaç alerjisi*

Kemoteropötiklerin hepsi değişik oranlarda bu tip reaksiyona neden olurlar. Bunlar basit cilt döküntüsünden öldürücü anafaktik şoka kadar değişen şiddette olabilir. Penisilinler, sulfonamidler ve ko-trimoksazol bu tip reaksiyona en fazla neden olan ilaçlardır. Bu daha çok parenteral verilme ile ve seyrek olarak görülür.

#### *2) Nörülüjik belirtiler:*

Kemoteropötik ilaçların neden olduğu başlıca nörolojik bozukluklar:

Görme bozukluğu	Periferik nöropati
Atotoksisite	Nörümusküler blok
Paresteziler	Konvülsiyonlar
Pseüdotumor cerebri (Bos basıncı artması ile karakterizedir)	
Psşik bozukluk yapan ilaçların sayısı azdır.	

#### *3) GI sistem bozuklukları:*

Birçok ilaç GI sistem mukozasını tahriş ederek bulantı, kusma, diyare yapabilirler. Dozun artması ile bu belirtiler fazlalaşır. GI kanaldan absorbe edilmediği bilinen ve burada antisepsi yapması için verilen bazı ilaçlar ise iltihaplı barsak mukozasından absorblanıp sistemik toksik etki gösterebilirler.

#### *4) Barsak florasının bozulması ve superinfeksiyon:*

Geniş spektrumlu antibiyotikler ve bazı dar spektrumlu antibiyotiklerle bazı kombinasyonlar p.o. alındıklarında, bazen de parenteral verildiklerinde barsak florasını bozarak patojen mikroorganizmaların üremesine neden olurlar. Böylece barsak infeksiyonlarına ve jeneralize infeksiyonlara yol açarlar. Buna enfeksiyöz enterokolit de denir. Antibiyotik tedavisi uzun sürerse barsak infeksiyonu B avitaminozuna neden olabilir. Diğer yerlerde de mantarlara bağlı superinfeksiyon oluşabilir: Stomatit, glossit, anal pruritus ve vulvovajinit şeklinde.

#### 5) Böbrek zedelenmesi:

Aminoglikozitler, vankomisin, sulfonamidler, amfoterisin, polipeptid antibiyotikler nefrotoksik ilaçlardır. Önemli kısımları böbrekten değişmeden atılır. Özellikle böbrek zedelenmesi varsa tercih edilmemeleri gerekir. Bu ilaçların güçlü diüretikler ve diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte (metoksifloran, sis-platin) kullanımından da kaçınmak gerek.

#### 6) K.C. zedelenmesi:

Bazı ilaçlar (eritromisin estolat, INH, pirazinamid, etionamid vs) hepatoksik etki yapabilirler, bunlar daha çok tip II ve III alerjiye bağlı reaksiyonlardır ve uzun süre kullanıldığında görülme olasılığı artar. Hafif durumlarda kanda enzim (SGOT, SGPT) düzeyleri artar ve protronobin zamanı uzar. Bazen daha ciddi akut reaksiyon görülür. Bazen de safra kanalikülleri etkilenir ve kolestatik sendrom görülür.

#### 7) Kemik iliği depresyonu ve diğer hematolojik bozukluklar.

Bazı ilaçlar direk toksik etki ile veya tip II ya da tip III alerjik reaksiyon sonucu kemik iliğinde kan hücreleri yapısını bozabilirler; lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, agranülositoz veya aplastik anemi yapabilirler. Veya alerjik reaksiyonla lökosit, trombosit ve alyuvarların lizisine ve bu hücrelerin sayılarının azalmasına neden olurlar. Bu tip reaksiyonlar genelde seyrek görülür. Ancak kloramfenikolle sık oluşur. Bu ilaç bazen de alerji sonucu fatal agranülositöz veya aplastik anemi yapabilir.

#### 8) Hemolitik anemi:

Alyuvarlarda glukoz 6-PO4 dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda bazı ilaçlar akut hemolitik anemi yaparlar; dapson, PAS, INH, nalidiksik asit, klorokin, kloramfenikol, nitrofunanlar, sulfonamidler, ko-trimoksazol, piperazin, kinin, primakin, kinakrin.



### 9) İlaç ateşi:

Aslında bir alerjidir, fakat infeksiyon sırasında görülmesi önem taşır. Hastanın ateşi düşmüyorsa bu tedavinin yetersizliğinden veya ilaç ateşinden kaynaklanabilir. Ciltte döküntü veya diğer alerjik belirtilerle beraber bulunur. Seyrek görülür; penisilinler, sefalosporinler, rifampin.

10) Bir yan tesir olarak (+) coomb testi. Antibiyotiklerin çoğu bu testi (+) yapar (hemolitik anemi, eritroblastozis fötalis ve transfüzyon reaksiyonlarının tanınmasında kullanılan bir test)

### 11) Lokal flebit:

Bazı ilaçlar i.v. infüzyonla verildiklerinde verildikleri venin endotelini tahriş ederler ve flebit, tromboflebit yaparlar.

### 12) Hemostazın bozulması:

Geniş spektrumlu kemoterapötiklerle yapılan uzun süreli tedavi barsak florasını bozarak K vit. yetersizliği yapıp kanama eğilimini artırabilir. K vit. alımı yetersizse veya oral antikoagülanlarla tedavi görenlerde bu olasılık daha fazladır.

Yüksek doz uygulanan karbenisilin, tikarsilin, üreidopenisilinler gibi bazı ilaçlar da trombosit agregasyonunu bozarlar.

Bazı ilaçlar da oral antikoagülanlarla farmakokinetik etkileşmeye girerek onların etkinliğini artırabilirler.

### 13) Teratojenik etki potansiyeli:

Penisilinler, sefalosporinler ve makrolidlerin gebeler tarafından kullanılmaları sakıncalı değildir. Fakat diğer kemoterapötiklerin kullanılmamaları uygun olur. Bazı ilaçların teratojen etkileri kesin olarak bilinmektedir.

### 14) Herxheimer tipi reaksiyon:

Endotoksin içeren bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yüksek doz ilaçla tedaviye başlandığında yok edilen bakterilerden açığa çıkan toksine bağlı bir reaksiyondur. Tifonun kloramfenikol, sifilis Pen G, ve banın streptomisin, tüberkülozun INH ile tedavisi sırasında görülebilir.

### 15) Anaflaktoid reaksiyon:

Vücutta direkt etki ile mast hücrelerini veya bazofil lökositleri parçala-

yabilen bazı ilaçlar i.v. infeksiyon veya hızlı i.v. infüzyonla verildiğinde histamin ve diğer vazoaaktif otakoidlerin birden salıverilmesiyle yüz ve boyunda kızarma, hipotansiyon, baş dönmesi ve bayılma olabilir. Gerçek anaflaktik şokla karıştırılmamalıdır.