

Orijinal Soru: Temel Bilimler 115

115.Prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde kullanılan potent androjen reseptör antagonisti ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Flutamid
- B) Finasterid
- C) Siproteron
- D) Ketokonazol
- E) Spironolakton

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

254

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



Mevcut androjen preparatları ve hayvanlardaki rölatif androjenik anabolik etkisi

İlaç	Androjenik: Anabolik etki
Testosteron	1:1
Testosteron sipiyonat	1:1
Testosteron enantat	1:1
Metiltestosteron	1:1
Floksimesteron	1:2
Oksimetolon	1:3
Oksandrolon	1:3-1:13
Nandrolone decanoate	1:2,5-1:14

DANAZOL

Zayıf androjenik, zayıf progesteron ve zayıf glukokortikoid, antigonadotropik etkisi vardır. Endometriozis, anjiödem, memenin fibrokistik hastalığı, ITP, hemofili A tedavisinde kullanılır.

ANDROJENLERİN TEDAVİDE KULLANIMI

- **Erkeklerde/kadınlarda hipogonadizm, Libido kaybı**
 - Androjen kullanımının istenmeyen etkileri: Akne, jinekomasti ve saldırgan seksüel davranışlar, prostat hiperplazisi, prostat kanseri riskinde artış, kolestazis, karaciğerde transaminaz artışı ve kist-karsinoma, HDL'de azalma.
- **Atletik performansın artırılması**
 - Özellikle oksandrolon, nandrolone kullanılır. İstenmeyen etkileri: Gonadotropinleri baskılayarak sperm yapımını azaltır ve fertilitiyi etkiler; östrojene dönerek jinekomasti yapabilir; HDL azalır, LDL artar; virilizasyon, erkek tipi saç kaybı, akne, kadınlarda klitoral büyüme, çocuklarda epifizlerin erken kapanması görülebilir.
- Travma, cerrahi...ye bağlı kas kayıplarının azaltılması ve kanser kaşeksisi
- Endometriyozis, Anjiödem (Danazol)
- Anjiödem
- Kan diskrazileri (ilaçlara dirençli hemolitik anemi veya idiyopatik trombositopenik purpura)

ANDROJEN KULLANIMININ KONTRENDİKASYONLARI

- Gebelik
- Prostat ve meme kanseri olan erkekler
- Çocuklar ve yenidoğanlar

ANTIANDROJENLER

- **Endikasyonları:** Erkeklerde BPH ve prostat kanseri, kadın da ise PCOS ve hirsutizm

Temel Bilimler 115. soru
Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 254

- **Flutamid, Apalutamid, Bikalutamid, Nilutamid, Darolutamid ve Enzalutamid**
 - Non-steroid yapıdadır.
 - Testosteron reseptör blokörüdür.
 - **Metastatik prostat kanserinin tedavisinde** kullanılırlar.
 - Flutamid ayrıca kadında **hirsutizm** tedavisinde kullanılabilir.
- **Spironolakton**
 - Androjen reseptör antagonisti ve zayıf testosteron sentez inhibitörüdür.
 - Kadında hirsutizm tedavisinde kullanılabilir.

İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz**.

- ✓ Böylelikle, dereceler 1-5 aralığında iken toplam skorlama 2-10 arasında olmuş olur.
- ✓ Burada en önemli konu, toplamı 7 olanlardan (primer+sekonder); (4+3) olanlar daha kötü prognozlu iken (3+4) olanlar daha iyi prognozludur.
- ✓ PSA, kansere spesifik değildir.
- ✓ BPH, üretra enstrümantasyonu ve enfeksiyon, zorlu prostat masajı ve prostat infarktında da artar.
- ✓ PSA'nın kanseri daha çok düşündürdüğü durumlar PSA'nın hızlı artması, prostat dansitesi artması (hacim az iken PSA'nın yüksek olması), yaşa göre düzeltilmiş değerler (yaşla artar), etnik köken, moleküler formlardır.
- ✓ PSA özellikle metastatik hastalığı ve nüksleri takip ve göstermede yardımcıdır.

Klinik Bulgular

- ✓ Erken evre prostat kanserli çoğu hasta asemptomatiktir.

Tedavi

Lokalize Hastalık

- Dikkatli gözlem ve etkin gözetim – **Lokal kanser, ilerleme gösterebilmesine rağmen erken evre prostat kanserinde dikkatli gözlemlerle 10. yıllarda hastalığa özgü mortalite genellikle düşük düzeyde olup %4 ile %15 arasında değişmektedir.**
- **Radikal prostatektomi**
- Radyoterapi (eksternal radyoterapi)
- Kriyocerrahi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (HIFU)

Metastatik Hastalık

- Başlangıç hormonal tedavi – **Prostat kanserine bağlı ölüm neredeyse**

Temel Bilimler 115. soru
Tusdata Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 443

Prostat kanseri için androjen yoksunluğu tedavisi		
Düzyey	Ajan	Doz yolu
Hipofiz	Dietilstilbestrol	Oral
	Goserelin	Deri altı
	Löprolid	Kas içine
Sürrenal	Ketokonazol	Oral
	Aminoglutetimid	Oral
Testis	ORŞİYEKTOMİ	
Prostat hücresi	Bikalutamid	Oral
	Flutamid	Oral
	Nilutamid	Oral

HORMONAL TEDAVİLER**☑ Tamoksifen**

- Selektif östrojen reseptör modülatörüdür (**SERM**). Hormon reseptörleri pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılır.
- Tamoksifenin meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkinliği vardır.

• Yan etkileri:

- ✓ Sıcak basması
- ✓ Endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri
- ✓ Vajinal kuruluk, vajinal kanama
- ✓ Tromboembolik olaylar
- ✓ Retina toksisitesi
- ✓ Depresyon, libido kaybı

☑ Fulvestrant

- Tamoksifenin aksine, agonistik etkisi olmayan affinitesi yüksek **östrojen reseptör antagonistidir**.
- Hormon reseptörü (+), postmenapozal meme kanseri tedavisinde kullanılır.

☑ Aromataz inhibitörleri

- Hormon reseptörü (+), postmenapozal meme kanserinde başlıca 3 çeşit aromataz inhibitörü kullanılmaktadır:
 - ✓ **Ekzemestan (steroidal)**
 - ✓ **Anastrozol ve letrozol (nonsteroidal)**
 - Adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek serum östrojen

Temel Bilimler 115. soru
Tusdata Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 134

☑ Bikalutamib, Enzalutamid

- Androjen reseptörüne bağlanarak androjen duyarlı prostat kanseri hücrelerinde androjenin etkisini engelleyen bir ajandır.
- Sıcak basması, libidoda azalma, impotans, jinekomastiye neden olabilirler.

☑ Leuprolid asetat ve Goserelin asetat

- Uzun etkili **LHRH analoglarıdır**. Down regülasyon ile LHRH salınımını baskılar. Kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron üretimini azaltır.
- Prostat kanserinde ve premenapozal hormon reseptörleri pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılır.
- Sıcak basması, libidoda azalma, impotans, jinekomasti, hiperkolesterolemi, periferik ödem yan etkileridir.

☑ Abirateron asetat

- Testis, adrenal ve prostat tümör dokusunda aktif olan 17 alfa hidroksilaz, 20-liyaz (**CYP17**)'in **spesifik inhibitörüdür**.
- **Metastatik prostat kanserinin** tedavisinde kullanılır.
- **Adrenal yetmezliğe** neden olabilir. Bu sebeple glukokortikoid ile birlikte verilir.

Farmakolojiden bazı ilaç gruplarına aşınayız...
Mesela
PRİL'ler ACE inhibitörüdür
OLOL'ler beta blokerdir

TAMİD'ler ise ise androjen reseptör blokeri... Prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlara mekanizması doğrultusunda iki örnek vermişiz.

GnRH analogları

- GnRH analogları gonadotropin salınımını baskılayarak **ovaryan steroidogenezi inhibe eder**; ancak **adrenal androjen yapımına etkisi yoktur**. Bu nedenle ovaryan hiperandrojeneminin adrenal hiperandrojenemiden ayırımını sağlar.
- Ayda bir depo şeklinde uygulanması hem **idiopatik hirsutizm** hem de **PKOS'ta** oluşan hirsutizmi tedavi eder.

Glukokortikoidler

- ACTH salınımını baskılayarak, **adrenalden androjen yapımını azaltırlar**. **Sadece adrenal veya mikst adrenal+ovaryan hiperandrojenizmi olan PKOS'lu hastalarda kullanılır**.
- **Deksametazonun** glukokortikoid etkisi kortizolden 40 kat daha fazla olduğundan ve mineralokortikoid etkisi de bulunmadığından ilk tercih edilen ajan olur. Uzun süreli kullanımında adrenal supresyon etkisi unutulmamalıdır.

Spironolakton

- Bir **aldosteron antagonisti** olan spironolakton kuvvetli bir potasyum tutucu diüretiktir. Over ve adrenal kaynaklı androjen sentezini inhibe eder. Her ne kadar tedavi ile gerek idiopatik olgularda ve gerekse PKOS'ta serum testosteron düzeyi azalıyor da azalma idiopatik olgularda çok daha belirgin olmaktadır. SHBG düzeyi değişmez.

Etki Mekanizmaları
<ol style="list-style-type: none"> 1. DHT'nin reseptör seviyesinde kompetitif inhibisyonu 2. CYP-17 enzimlerinde azalma ve testosteron sentezinin baskılanması 3. Androjen katabolizmasının arttırılması (periferde testosteronun östrojene çevirimini hızlandırır) 4. Ciltte 5 α redüktaz inhibisyonu

- **Anormal uterin kanamalara (metroraji) (en sık yan etki)** yol açabilir. Sinerjik etkilerinden dolayı genellikle KOK'lara ek olarak periferik etkilerinden faydalanmak üzere verilirler. Teorik olarak gebelerde erkek fetusu feminize edebileceğinden kullanımı süresince kontrasepsiyon gereklidir.

Siproteron asetat

- Siproteron asetat; antiandrojenik etkili bir progestin olan **17-OHP'nin sentetik derivativesidir**.

Etki Mekanizmaları
<ol style="list-style-type: none"> 1. T ve DHT'nin androjen reseptörleri seviyesinde kompetitif inhibisyonu (primer etki mekanizması) 2. Hepatik enzimlerin indüklenmesi ile androjenlerin klirensinin artması

Temel Bilimler 115. soru
Tusdata Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 120

Flutamid

- **Saf nonsteroidal antiandrojendir. Etki mekanizması hedef dokularda androjenlerin nükleer reseptörlere bağlanmasının inhibisyonudur.** Testosteron biosentezini de hafif oranda baskılar.
- Özellikle akne, sebore, saç dökülmesi ve hirsutizmde etkilidir. Teorik olarak gebelerde erkek fetusu feminize edebileceğinden kullanımı süresince kontrasepsiyon gereklidir. Ayrıca hepatotoksit yan etkisi bulunmaktadır.

Ketokonazol

- Steroidogenezde yer alan **sitokromal enzim (17-20 liyaz) inhibisyonu** yaparak **adrenal** ve **over** kaynaklı androjenlerin sentezini önler. Androstenedion, testosteron ve serbest testosteronu belirgin olarak azaltır.