

CİSPLATİNDEN TERANOSTİK METAL KAFESLERE: KANSERLE SAVAŞTA ANORGANİK MİMARININ GÜCÜ



RABİA DEMİR

Balıkesir Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

DANIŞMAN: Prof.Dr. ÇİĞDEM HOPA



Karekodu okutarak bu çalışmada faydalanan makalelerin tam metinlerine ulaşabilirsiniz

Cisplatin, platin bazlı ilk başarılı antikanser ilaçlardan biri olup 1845 yılında sentezlenmiş, antikanser etkisi ise 1960'larda keşfedilmiştir. 1978'de klinik kullanıma giren ilaç, özellikle testis, over, mesane ve akciğer kanserlerinde tedavi başarısını artırarak modern kemoterapinin temel ajanlarından biri haline gelmiştir [3,4,8]. Cisplatin, hücre içine girdikten sonra DNA ile çapraz bağlar oluşturarak DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu bozar; bu durum hücre döngüsünü durdurur ve apoptozu tetikler. Ancak sağlıklı hücreleri de etkileyebilmesi ve zamanla gelişebilen ilaç direnci nedeniyle çoğunlukla kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır. [3,4,5].

ETKİ MEKANİZMASI

- DNA ile kovalent çapraz bağlar oluşturur
- DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu bozar
- Hücre döngüsünü durdurur
- Apoptozu tetikler

BAŞLICA YAN ETKİLERİ

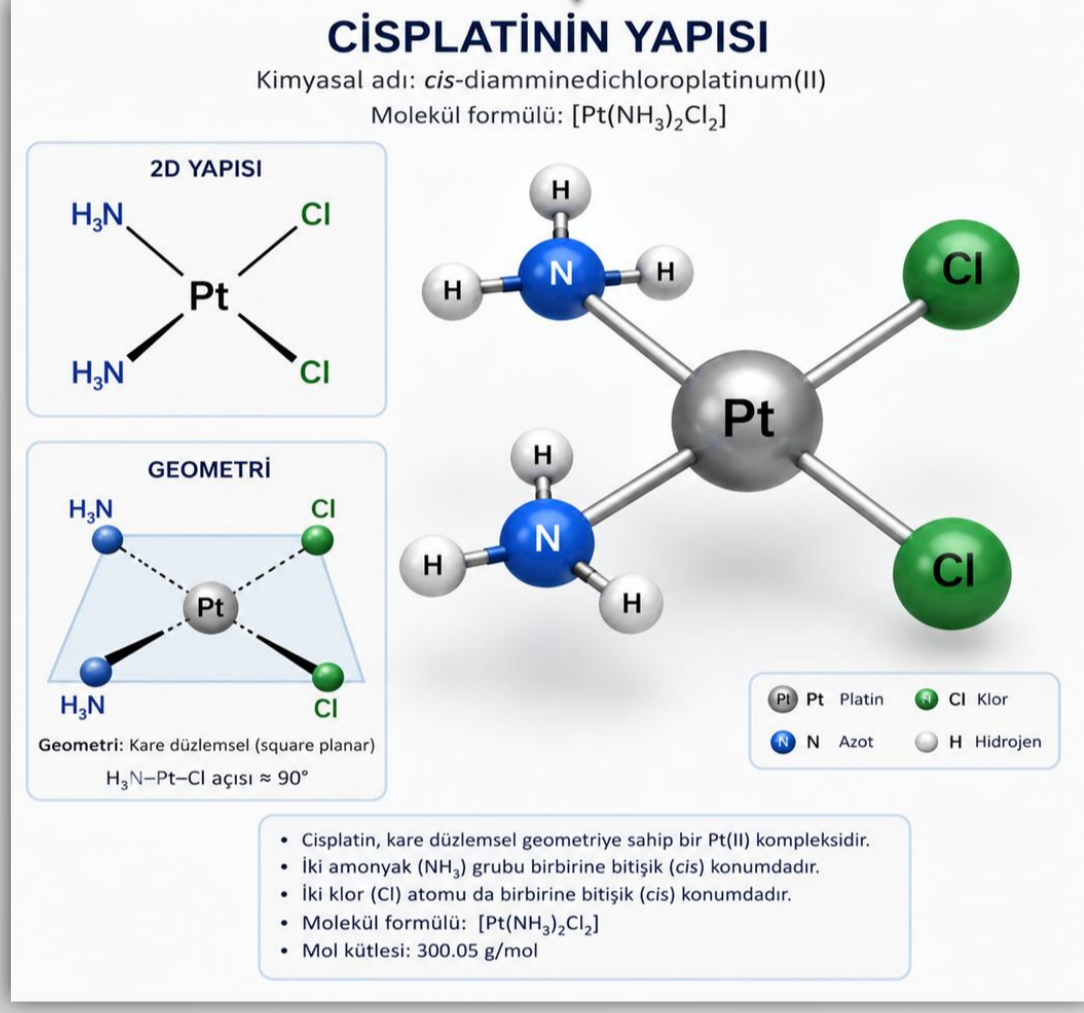
- Nefrotoksisite (böbrek hasarı)
- Ototoksisite (işitme kaybı)
- Periferik nöropati
- Bulantı, kusma ve yorgunluk

KÜRESEL TEHDİT VE MEVCUT SINIRLIKLAR

Küresel Tehdit ve Mevcut Sınırlılıklar: Yıllık 20 Milyon Vaka: Kanser, yılda ~20 milyon yeni vaka ve 9.7 milyon ölümlerle (her 6 ölümden 1'i) küresel bir tehdit olmayı sürdürmektedir.

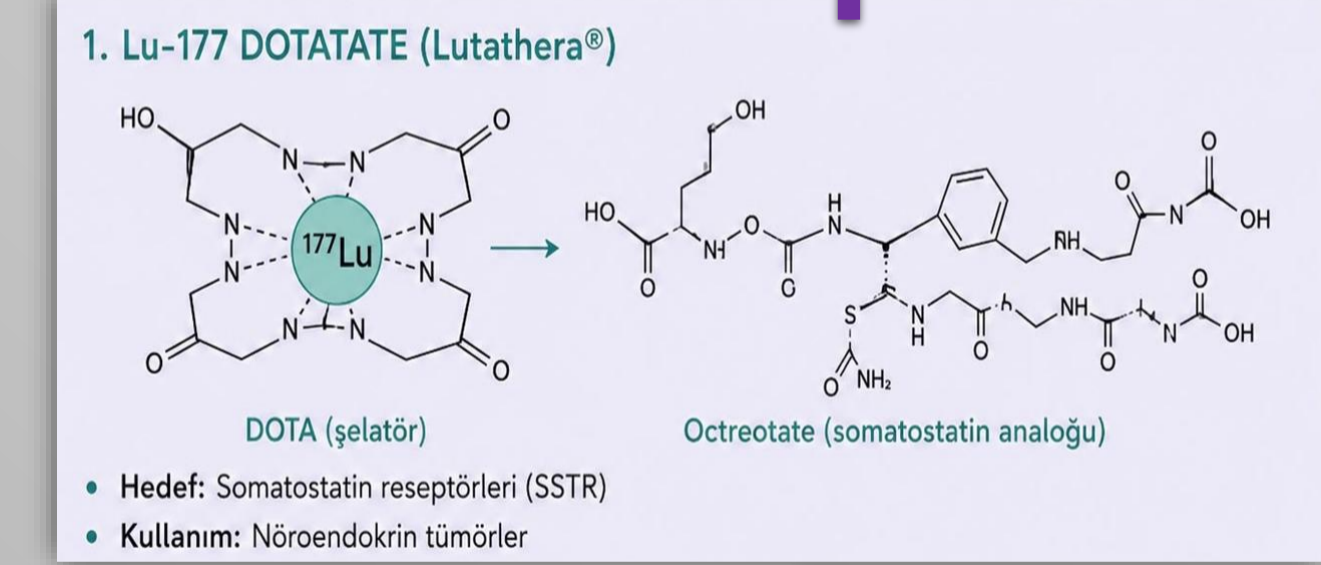
Geleneksel Yaklaşımın Sınırlılığı: Teşhis ve tedavinin ayrı süreçler olarak yürütülmesi, klinik başarıyı kısıtlamaktadır.

Farmakokinetik Uyuşmazlık: Aynı kullanılan ajanların vücuttaki farklı biyo-dağılımları ve metabolik süreçleri yanlış teşhislere ve tedavi etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır.

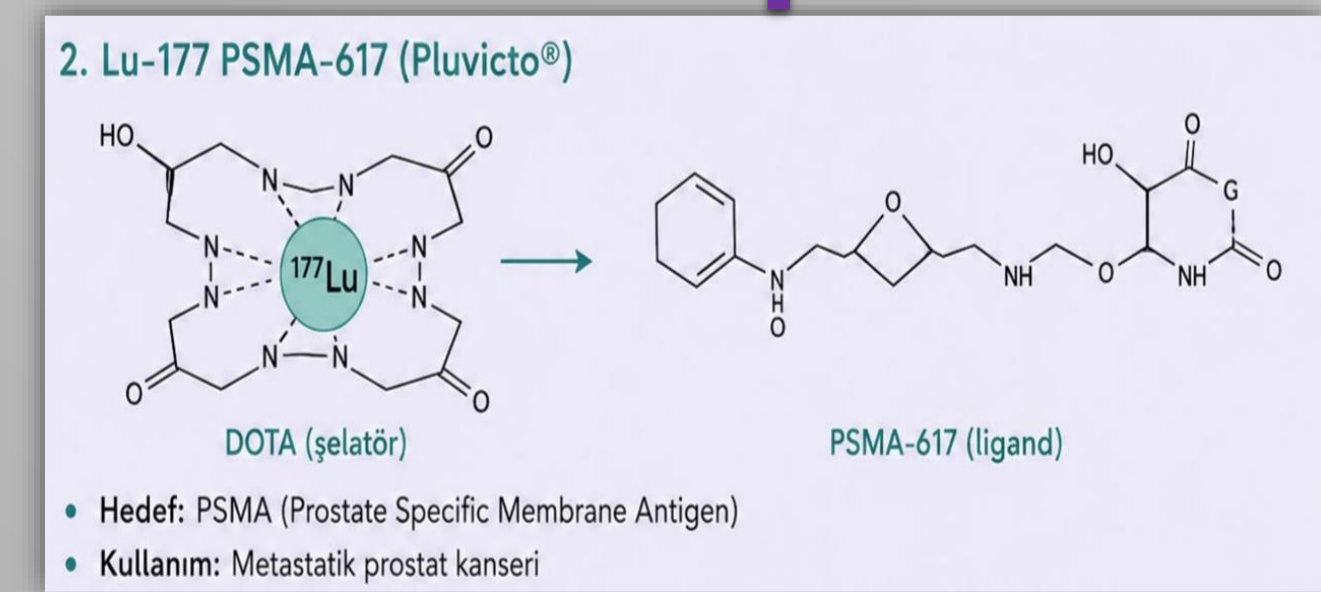


LUTESYUM-177 (Lu-177)

- Lutesyum-177 (Lu-177), nükleer tıpta kullanılan radyoaktif bir lantanit izotopudur ve modern teranostik yaklaşımların en önemli örneklerinden biridir.
- Bu izotop hem tedavi hem de görüntüleme amacıyla kullanılabilmesi sayesinde "teranostik ajan" olarak kabul edilir.
- Lu-177, beta (β) ışınları yayarak kanser hücrelerinde DNA hasarı oluşturur ve hücre ölümünü (apoptoz) tetiklerken, gama (γ) ışınları sayesinde görüntüleme yapılmasına da olanak sağlar.
- Bu çift fonksiyonlu yapı, hem hastalığın tespit edilmesini hem de tedavi sürecinin izlenmesini mümkün kılar ve kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin önemli bir örneğini oluşturur. [2,7]



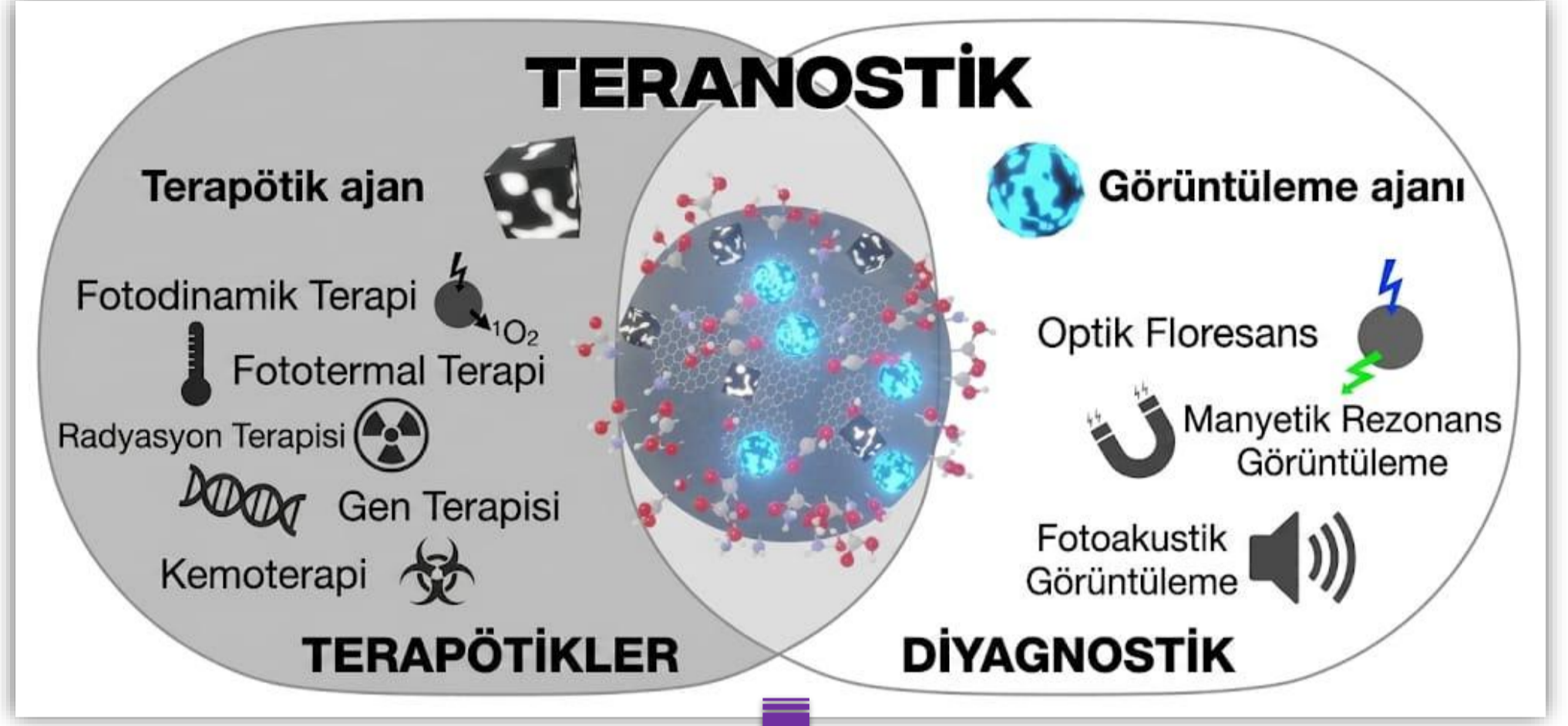
Lu-177 DOTATATE, nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılan bir radyofarmasötiktir. DOTATATE molekülü, nöroendokrin tümör hücrelerinde fazla miktarda bulunan somatostatin reseptörlerine bağlanarak Lu-177'nin doğrudan tümör dokusuna taşır ve hedefe radyoterapi uygulanır [2,7].



Lu-177 PSMA tedavisi, prostat kanseri hücrelerinin yüzeyinde yüksek düzeyde bulunan PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) hedef alınarak uygulanır. PSMA'ya bağlanan molekül, Lu-177 ile işaretlenir ve tümör hücrelerine taşınır. Lu-177'nin yaydığı β-radyasyonu kanser hücrelerinde DNA hasarı oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Bu yöntem özellikle metastatik ve kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında etkili sonuçlar göstermiştir [6,7].

KAYNAKÇA

- [1] Ekinci, M., & İlem-Özdemir, D. (2021). Nanoteranostikler. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 45(1), 131–155.
- [2] Hışır, D., Ekinci, M., & İlem-Özdemir, D. (2022). Hedefe Yönelik Tedavide Güncel Yaklaşımlar: Lutesyum-177 ile İşaretli Radyofarmasötikler. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 46(1), 209–230.
- [3] Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. European Journal of Pharmacology, 740, 364–378.
- [4] Tchounwou, P. B., Dasari, S., Noubissi, F. K., Ray, P., & Kumar, S. (2021). Advances in our understanding of the molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer therapy. Journal of Experimental Pharmacology, 13, 303–328.
- [5] Ali, R., Al-Asmari, A. I., Al-Saeed, M. S., & Al-Amri, A. M. (2022). Can cisplatin therapy be improved? Pathways that can be targeted. International Journal of Molecular Sciences, 23(13), Makale 7241.
- [6] Van Kalmthout, L. W. M., van der Sar, E. C. A., Braat, A. J. A. T., de Keizer, B., & Lam, M. G. E. H. (2020). Lutetium-177-PSMA therapy for prostate cancer patients—A brief overview of the literature. Tijdschrift voor Urologie, 10, 141–146.
- [7] Wong, K. K., Hu, E., Akhavanlalf, A., Dewaraja, Y. K., & Roseland, M. E. (2025). Lutetium-177 theranostics and dosimetry for neuroendocrine neoplasms and prostate cancer. Seminars in Roentgenology, 60(3), 317–345.
- [8] Cisplatin. (t.y.). Encyclopaedia Britannica içinde. 4 Haziran 2026 tarihinde britannica.com adresinden edinilmiştir.
- [9] Almuradova E, Seyyar M, Arak H, ve ark. The real-world outcomes of Lutetium-177 PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Turkish Oncology Group multicenter study. International Journal of Cancer. 2024;154(4):692–700. doi:10.1002/ijc.34749



Teranostik, tıpta kullanılan bir terim olup, "tedavi" (therapy) ve "tanı" (diagnostics) kavramlarının birleşiminden oluşur. Bu terim ilk kez Funkhouser tarafından 2002 yılında öne atılmış ve hastalığın tanısının ve tedavisinin aynı anda yapılmasına olanak sağlayan yenilikçi bir tıbbi yaklaşımı ifade etmektedir. Bu nedenle, teranostikler, tedavi edici ilaçlar ile tanı için görüntüleme ajanlarının aynı doz içinde aynı zamanda verilmesi anlamına gelmektedir. Sonuç olarak, teranostik uygulamalar, tanı ve tedaviyi birleştirerek hastalıkların daha etkili bir şekilde yönetilmesini sağlar ve böylece özellikle kanser tedavisinde büyük bir ilerleme kaydedilmesine olanak tanır [1,2].

Teranostik Metal Kompleksleri

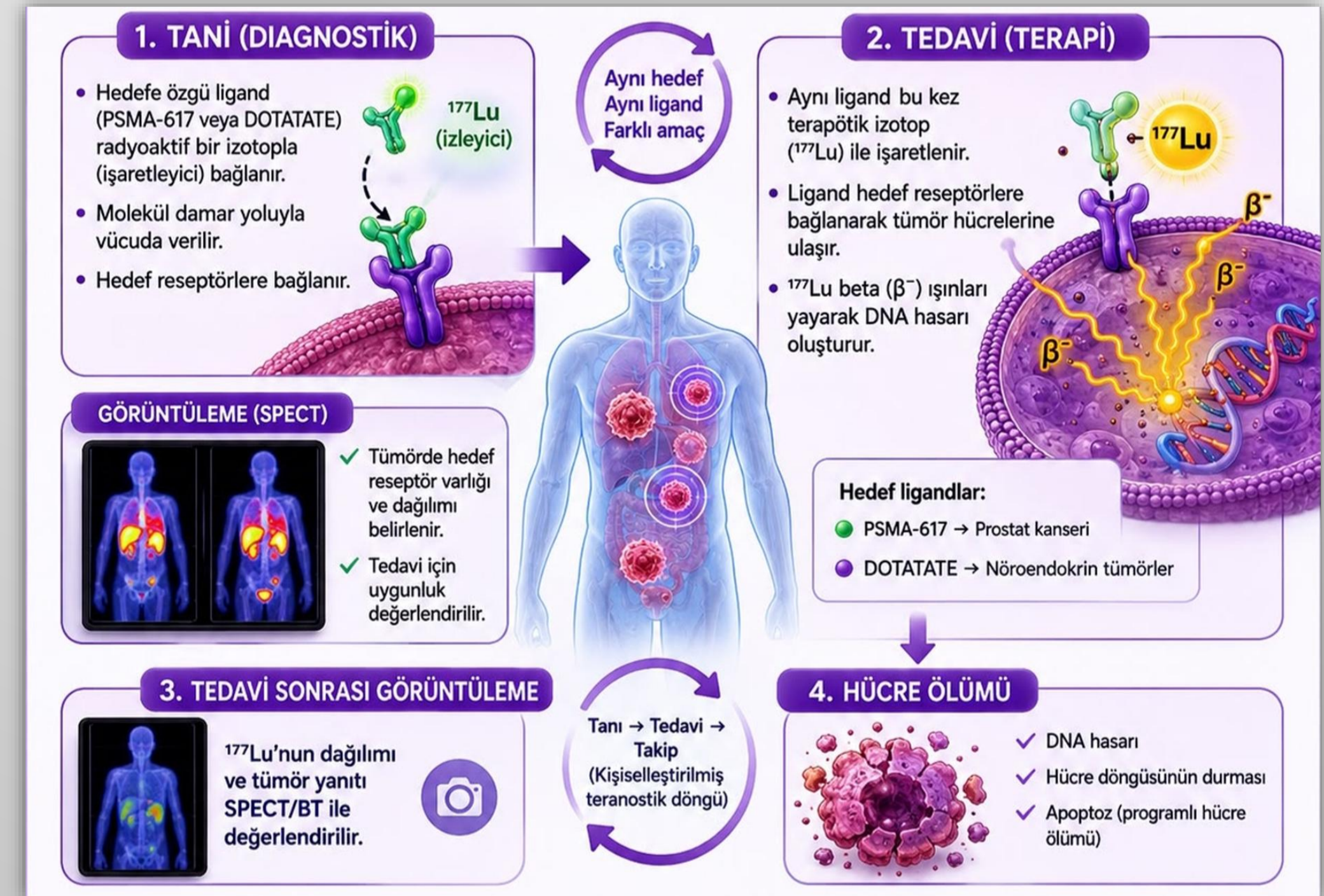
Teranostik yaklaşımlarda kullanılan metal kompleksleri, hem tanı hem de tedavi özellikleri gösterebilen çok fonksiyonlu yapılardır. Bu kompleksler, metal iyonu ve ligandlardan oluşur ve farklı biyolojik amaçlarla kullanılabilir [1].

Metal Merkezi: Tanısal sinyali sağlar (manyetizma, radyoaktivite veya luminesans yoluyla) ve terapötik eylemi yönlendirir (kataliz, reaktif oksijen türleri üretimi veya hipertermi).

Ligandlar: Toksik olabilecek ağır metal iyonlarını (örneğin Gadolinium veya Ruthenium) sıkıca sararak kararlı bir kafes oluşturur.

TERANOSTİK METAL KAFESLERİN AVANTAJLARI [1,2]

- İlaç kana verince tüm vücuda dağılır ancak hedefleyici molekül sadece kanser hücresi üzerindeki reseptörlere kilitlenecek şekilde tasarlandığından sadece bu hücrelere etki eder, sağlıklı dokuları korur
- Şelatlayıcı ligandın oluşturduğu kafes adeta bir zırh görevi görerek metali kafes içinde tutar ve metalin vücutta başka bir yere transferini tutunmasını engeller.
- Kişiyi özel tedavi imkânı sağlar
- Daha yüksek tedavi seçiciliği
- Tedavi süreci izlenebilir



TÜRKİYE'DE KULLANIM

Türkiye'de Lu-177 tedavileri başlıca üniversite hastaneleri ve nükleer tıp merkezlerinde uygulanmaktadır.

Başlıca kullanım alanları:

Nöroendokrin tümörler (GEP-NET, metastatik NET) → PRRT tedavisi

Metastatik prostat kanseri (PSMA pozitif, kastrasyona dirençli)

Araştırma aşamasındaki alanlar: karaciğer tümörleri, lenfoma, kemik metastaz ağrıları [9]

DÜNYADA KULLANIM

ABD ve Avrupa'da Lu-177 temelli tedaviler klinik olarak onaylanmış ve yaygınlaşmıştır.

FDA onaylı tedaviler:

Lutathera → Nöroendokrin tümörler

Pluvicto → PSMA pozitif prostat kanseri

Avrupa'da (özellikle Almanya, Fransa, İtalya) radyoligand tedaviler aktif olarak uygulanmaktadır. Almanya bu alanda öncü merkezlerden biridir [7].