

KEMOTERAPİDE TOKSİSİTE DEĞERLENDİRMESİ

İmdat Dilek

TCSB Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Kemoterapötik ilaç kullanımında dikkate alınması gereken durumlardan biri de ilaç toksisitesidir. Bu grup ilaçların optimal kullanımında etki mekanizmaları, biyoyararlanım, eliminasyon yolu ve ilaç etkileşiminin bilinmesi yanında toksisitelerinin de bilinmesi ve izlenmesi önem taşımaktadır. Bu yazıda kemoterapötiklere bağlı gelişen toksisitelerle ilgili kısa bir değerlendirme yapılacak, daha sonra hematopoitik, cilt, GİS, kalp, akciğer, böbrek, vasküler, göz ve gonadlar gibi spesifik organlar özgü toksisiteler üzerinde durulacaktır.

Genel olarak kemoterapötik ilaçlara bağlı sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmalar ve doz ilişkili miyelosüpresyon olmakla birlikte ilaçların kendine özgü daha spesifik toksisiteler de bulunabilmektedir. Klinik açıdan bakıldığında ilaç toksisitesi hastalarda ilave morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. İlaç toksisiteleri yan etkinin derecesine göre: Grade 1:hafif, Grade 2:orta, Grade 3:şiddetli, Grade 4: hayatı tehdit eden ve Grade 5: ölümle sonuçlanan olmak üzere 5 kategoriye ayrılmıştır. Her bir toksik etki ortaya çıkma zamanı, spesifiklik ve düzelebilirlik gibi özelliklere göre tanımlanmaktadır. İlaç toksisitesi uygulamayı takiben hemen (akut) görülebileceği gibi (bulantı, kusma), 2-3 hafta (subakut) sonra (miyelosüpresyon) ya da çok daha uzun süreçte (kronik) ortaya çıkabilmektedir (katarakt, sekonder maligniteler). Antrasiklinlere bağlı kardiyo toksisite ve sisplatinle bağlı nefrotoksisite ise kümülatif toksisiteye örnektir. Kümülatif toksisite hastadan hastaya değişebilen farmakodinamik etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Kemoterapötiklere bağlı toksisite gelişmesinde ilacın maksimum plazma konsantrasyonu yanında yaş, performans durumu, öncesinde kemoterapi yada RT olup olmaması, organların fonksiyonel durumu,

beslenme ve ayrıca genetik polimorfizm gibi bir çok faktör önem taşımaktadır (1-5).

Kemoterapi alan hastaların izleminde ortaya çıkacak semptomlar ilaç toksisitesi açısından da değerlendirilmelidir. İlaç yan etkisiyle karşılaşıldığında tedavide yapılacak değişiklikler ve eklenecek destek tedaviler hayati önem taşımaktadır. Yüksek doz metotrexat alan bir hastada renal fonksiyonlarda bozulma başladığında, yada metotrexat plazma düzeyi beklenenin üzerinde olduğunda gerekli düzeltmelerin (doz azaltma, folinik asit desteğini sürdürme, gerektiğinde diyaliz gibi) zamanında yapılması hayati önem taşır.

Hematolojik malignitelerinde kullanılan kemoterapötiklerin çoğu normal hücrelerin biolojik süreçlerini hedef alarak sistemik toksisite gösterirken, daha yeni (hedefe yönelik) terapötikler daha spesifik ve sık olarak da beklenmedik yan etkiler gösterebilmektedirler. Kemik iliği, gastrointestinal epitel hücreleri, saç follikülleri ve gonadal hücreler gibi aktif bölünen hücreler sitotoksik kemoterapötik ajanlara doz bağımlı olarak duyarlıdır. Bununla birlikte kemoterapötiklere bağlı herhangi bir sistemde idiosenkrotik reaksiyonlarda oluşabilir. Ayrıca doz yoğun tedaviler de ciddi toksisitelere neden olabilmektedir. Kemoterapötik doz ve kullanım süresinin de toksisite çeşidine katkısı göz ardı edilmemelidir. Örnek olarak metotrexatın yüksek dozlarında böbrek toksisitesi, düşük doz idame tedavisinde ise karaciğer toksisitesi ön plana çıkabilmektedir (5).

Cilt Toksikitesi

Deri ve mukozal hücrelerin hızlı bölünmeleri nedeniyle deri kemoterapiye özellikle duyarlıdır. Raş, ürtiker, angioödem, kontakt dermatit gibi

alerjik olaylarda çok sık olarak görülür. Kemoterapötiklerin en sık toksisitelerinden biri de alopesi ve sitomatitdir. Alopesinin fiziksel etkisi yanında emosyonel etkisi de önem arzeder. Saçlar genellikle ilaç verilmesini takiben 2-4 hafta içerisinde dökülmeye ve tedavi sonrası çıkmaya 3-6 ay içinde başlar. Sıklıkla antrasiklinler, alkile ediciler ve nitrozürelere bağlı olarak görülür ve reverzibildir. Saç dökülmesini önlemede kafa derisinin kan akımını azaltmak, saç köklerini farmakolojik olarak korumak ve kemoterapi etkisini lokal olarak in-aktive etmek gibi önlemler alınabilir.

Stomatit, kemoterapötiklerin doz sınırlayıcı etkilerinden biri olup; eritem, ödem ve atrofi (sıklıkla ülserasyona ilerler) ile karakterize ağız ve oro-farinks mukozasının bir inflamasyonudur. Stomatit şiddet ve sıklığı birçok faktöre bağlı değişir. Kemoterapi alan hastaların %40 kadarında stomatit gelişir. Yüksek doz tedavi alan olgularda bu oran %78'e kadar çıkar. Ağız infeksiyonları ve herpes simplek virüsü stomatit şiddetini artırır. Tipik bir stomatit tedavinin ilk haftasında gelişmektedir. Bu olgularda tedavi öncesi ağız/diş bakımı, izotonik ağız gargaraları ve orofarinjyal ağrıların tedavisi önem taşır.

Antrasiklin ve alkile edicilere bağlı turnak, deri ve mukozalarda farklı karakterde pigmentasyonlar gelişir. Busulfan, Adison hastalığına benzer pigmentasyon yaparken, bleomisin döğme tarzı pigmentasyon ve hidroksiüre travmatize zonlarda pigmentasyona yol açabilmektedir. Antrasiklin sonrası turnaklarda sıklıkla pigmentasyon ve çizgilenmeler görülebilir. Lenfoma yada Hodgkin hastalığı tedavisi sonrasında transver "leukonychia" görülebilir.

Güneşe maruz alanlarda ağırlı eritem, kaşıntı, ödem ve bazen deskuamasyon gibi fotosensitivite reaksiyonları gelişebilir. Radyasyon verilmiş alanlarda eşzamanlı veya 7 gün içinde verilmiş metotreksat radyasyon toksisitesini artırarak inflamatuvar dermatitis oluşturabilir. Yüksek doz sitarabin ve doksorubisin alan lenfoma ve AML olgularında eritematöz plag ve ödemle birlikte olan "hand-foot" sendromu gelişebilir. Trozin kinaz inhibitör (imatinib gibi) kullanıcılarında özel bir "akneiform raş" gelişebilir. Hidroksiüre ve karmustin ilişkili telenjektaziler, busulfan ile eritema nodozum, busulfan/klorambusil ve metotreksat ilişkili eksfoliatif dermatitis ve metotreksat ilişkili furunkolizis görülebilir.

Kemoterapi infüzyonlarının azımsanmayacak kısmında (%5 civarı) ekstrasvazyon oluşur. Kemoterapötikler lokal destrüktif potansiyellerine göre irritanlar ve vesikanlar olarak 2 gruba ayrılırlar. Vezikanlar ekstrasvazyondan hemen sonra ya da gecikmiş olarak ülserasyon, nekroz ve skarlar oluştururlar. İrritanlar ise nekroza yol açmayıp inflamasyon oluştururlar. Ekstrasvazyon için risk faktörleri anatomik, farmakolojik, fizyolojik, radyolojik ve mekanik nedenler ileri sürülmektedir. Antrasiklin ekstrasvazyonu için dextrazoxan, DMSO, büyüme faktörleri ve hiperbarik oksijen kullanılabilir. Doksorubisin ekstrasvazyonu için soğuk uygulama da önerilmektedir. Mitomisin ekstrasvazyonunda ise semptomlar lezyondan 12-15 cm uzakta ve gecikmiş olarak (6 hafta sonra) görülmektedir. Vinka alkaloidleri ekstrasvazyonu hyalüridaz ve mkloretamine bağlı olanlar ise sodyum tiosülfat ile tedavi edilebilir (3-5).

Deri ve Sistemik Hipersensitivite Reaksiyonları

Raş, ürtiker, anjio ödem veya kontakt dermatit gibi hipersensitivite yada alerjik reaksiyonlar nitrozürelere hariç bütün kemoterapötiklere bağlı olarak gelişebilir. Bu tür reaksiyonlar L-asparaginaz ve paklitaksel (Taksol) gibi doğal ürünlerle de sıktır. Teniposid, etoposid, sisplatin ve prokarbazine bağlı da gelişebilir. Seyrek olarak hemodinamik bozukluk ve vizing, dispne veya sırt ağrısı gelişebilir. Tip 1 reaksiyonlar sık olup çoklukla kemoterapi başlamasını takibeden 1 saat içinde gelişir. *E.coli* ve *Ervinaz* tip L-asparaginaz benzer sıklıkta (%4-8) hipersensitivite oluşturur. Siterabin tekrarlanan dozlarda akut "flulike" sendrom (ateş, titreme, artralji, miyalji, maküler raş, konjoktivit ve sık olmayarak hipotansiyon) ve "Sitarabin akciğeri" (pulmoner infiltrasyon ve ARDS) oluşturabilir.

Monoklonal antikolar (MA)'in infüzyonuna hipersensitivite reaksiyonları sıklıkla eşlik eder. Bu genellikle hafif, geçici, non-allerjik fenomen şeklindedir. Ancak şiddetli, hayatı tehdit eden (organ yetmezliği gibi) reaksiyonlar da oluşabilir. Eğer hipersensitivite aksı prednizolon veya deksametazon ve difenhidramin (Benadril) ile baskılanmazsa rituximab infüzyonunun ilk 2 saati içinde hastaların çoğunda hipersensitivite reaksiyonları (flulike semptomlar = ateş, titreme, kaşıntı, ürtiker, raş, nazal konjesyon) görülür. Seyrek olarak nefes zorluğu, vizing ile birlikte bronkospazm veya hipotansiyon oluşabilir. Nadiren de interstisyel akciğer hastalığı (bazen ARDS'na ilerleme) ve kardiyojenik

şok oluşabilir. Benzer olarak alemtuzumab infüzyonu sırasında premedikasyona rağmen olguların %90 kadarında akut "flulike" reaksiyonları gelişir. Reaksiyonlar azalan yoğunlukta olup tedavinin ilk 2 haftasından sonra tekrarlamaz. Aynı şekilde gemtuzumab infüzyonu sırasında ya da sonrasında ateş ve titreme sık olarak gelişir. Şiddetli anafilaksi ve ARDS nadirdir (4-5).

Hematolojik Toksikite

Hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların büyük çoğunluğu kemik iliğini süprese ederek sitopenilere neden olur. Bu kemik iliği rezervi azalmış (ileri yaş, miyelodisplazi, öncesinde kemoterapi kullanımı gibi) olgularda daha şiddetli olarak görülür. En sık ve doz sınırlayıcı miyelotoksikite granülositopeni ve takiben trombositopenidir. Renal toksisiteye yol açan ajanlar (sisplatin ve karboplatin gibi) eritropoetini azaltarak anemiye katkı yapar. Miyelosüpresyonda nadir seviye zamanı kemoterapötik ajanın sınıfı ve dozuyla değişkenlik gösterir. Antrasiklinler ve siklofosfamid için bu süre 6-12 gün olup, karmustin (BCNU) için 3-5 hafta kadar gecikebilir. Hücre siklusu spesifik ajanlar (metotreksat ve sitarabin gibi) daha erken dönemde (3-5 gün içinde) miyelosüpresyon oluştururlar. Metotreksata bağlı miyelotoksikite 48 saat içinde lökoverin başlanması ile azaltılabilir. Siklofosfamid sonrası amifostin kullanımı miyelosüpresyonu azaltılabilir. Trozinkinaz inhibitörleri (imatinib gibi) STAT (signal transducers and activators), Raf ve diğer reseptör sinyal iletilicileri ile etkileşim sonucu sitopenilere neden olabilir. Tipik olarak doz ilişkili hafif pansitopeni oluşabilir (bazen erken dönemde bile). DNA'ya hasar veren kemoterapötiklere bağlı miyelodisplastik sendrom ve AML ve diğer sekonder maligniteler geç dönemde görülebilecek ciddi yan etkilerdir (4-6).

Sitotoksik ve hedefe yönelik tedavilerde değişik derecelerde immünsüpresyon buluna bilmektedir. Alkile ediciler ve antimetabolitler daha uzun dönem immünsüpresyona yol açarlar. Fludarabin miyelosüpresyon ve T hücre -alt grup değişiminin bir sonucu olarak fırsatçı fungal, viral, parazitik ve miyobakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar. Fludarabin ve steroid alan hastalarda enfeksiyon oranları (%49) (*pnömosistis jiruveci (carini)* veya listeriyozis %7) yüksektir. Bortezomib alanlarda herpes zoster gelişme oranı %11, CD4 düşüklüğü gelişmiş olanlarda ise %26 kadardır. Ritüksimab bütün hastalarda B-hücre azalması yapar. Tedavi seyrinde serum İg düzeyleri azalır ve bazen nor-

mal sınırın altına iner. Enfeksiyon oranları anlamlı olmasa da artmıştır (%19 bakteriyel, %10 viral ve %1 fungal). Bunların ancak %2 kadarında olay ciddi boyuttadır. Ritüksimab alan hastalarda nadir olarak progressiv multifokal lökoensefalopati bildirilmiştir. Hepatit-B re-aktivasyonu oluşabilir. Kombine immünsüpresif ajanlar enfeksiyonlar için daha derin risk oluşturur. Ritüksimab ile birlikte fludarabin alan KLL olgularında enfeksiyon oranları daha yüksek (%29 vs %44) bildirilmiştir. Enfeksiyon oranı alemtuzumab ve gemtuzumab alanlarda sırasıyla %45 ve %30 olarak bildirilmiştir (5).

Kardiyotoksikite

Antikanser tedavinin potansiyel bir komplikasyonu kısa ve uzun dönem kardiyovasküler toksisitedir. Kardiyovasküler sistem üzerine etki eden kemoterapötiklerin en önemlileri antrasiklinler, mitoksantron, siklofosfamid, ifosfamid ve paklitaksel olmakla birlikte yeni monoklonal antikolar (transtuzumab) ve trozin kinaz inhibitörleri de seyrek olarak çok ciddi kardiyotoksikite gösterebilmektedir. Antrasiklin toksisitesinin akut formu EKG değişiklikleri, ritim bozuklukları ve hemen oluşan ventrikül disfonksiyonudur. Semptom ya da kalp hastalığı öyküsü olan olgularda infüzyon sırasında kardiyak monitörizasyon gereklidir. Doksorubisin, daunorubisin, mitoksantron, ve idarubisin için kümülatif kardiyotoksikite sınırı sırasıyla 450-550, 600, 160 ve 100-150 mg/m² düzeyindedir. Doksorubisin ile kıyaslandığında idarubisinin relatif kardiyotoksikitesi 0.53, danurubisinin ise 0.75, mitoksantron için ise 0.50 kadardır. Kümülatif doz ilişkili kardiyomiyopati çoğunlukla irreverzibildir. 400, 550 ve 700 mg/m² kümülatif doz doksorubisin alan hastaların sırasıyla %3, %7 ve %18 kadarında klinik olarak kalp yetmezliği gelişir. Fakat subklinik kalp hastalığı daha yüksek oranlardadır (%62). Öncesinde radyasyon kardiyotoksikiteyi artırır. Kalp yetmezliğinin ilerlemesine sekonder mortalite oluşabilir. Antrasiklinlerin uzun süreli kontinü infüzyonu toksisitenin sıklık ve şiddetini azaltır. Akut kardiyomiyopati yüksek doz siklofosfamid ile oluşabilir. 5-6 gm/m² kümülatif dozda hemorajik formda kardiyomiyopati görülebilir.

Diğer ajanlar değişik formlarda kardiyotoksikite oluşturabilir. Arsenik trioksit ile tedavi sırasında ventriküler taşikardi gibi aritmiler ve Q-T aralığında uzama görülebilir. Bortezomib bolus uygulandığında %12 oranında hipotansiyon oluşturur. Nadir olarak da aritmik ve iskemik ataklar görülebilir.

Talidomide bağlı reverzib bradikardi gelişebilir. Sisplatin, bleomisin, siklofosfamid, vinka alkaloidleri, ve etoposid alan hastalar sık olmayarak miyokard iskemisi gelişir. Öncesinde kalp hastalığı ya da risk faktörleri olanlarda akut miyokard infarktüsü sıklıkla gelişir. Normal anjiyografisi olanlarda ve kardiyak risk faktörü olmayanlarda kardiyotoksisite seyrekir. Özellikle lenfoma hastaları olmak üzere öncesinde mediastinal radyasyon maruziyeti önem taşır. Kardiyotoksisite ile ilgili bilgilerin artması, tedavi öncesi kardiyak risklerin belirlenebilmesi ve tedavinin modifikasyonu, hastaların monitörize edilmesi ciddi akut ve kronik olayları sınırlayabilmektedir (3-10).

Akciğer Toksisitesi

Kemoterapi sırasında ve sonrasında gelişen akciğer toksisitesinin etyolojisi ve klinik seyri komplekstir. Kemoterapötiklerin azı hariç (bleomisin gibi) akciğer hasarının patofizyolojisinin detayları bilinmemektedir. Alveolar epitel hücreleri üzerine direkt toksik etki, inflamatuvar immün cevabın indüklenmesi ve endote hücre hasarı ya da kapiller sızıntı sendromuna neden olacak aktivasyon gibi pulmoner toksisite için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Kemoterapi ilişkili akciğer hasarı erken (2 ay içinde) yada geç başlangıçlı olarak gelişir. Kronik fibrozis sendromu akciğer hasarının son evresidir. Bleomisin alan hastaların %10 kadarında akciğer fibrozu gelişir. Doz ilişkili olmakla birlikte 100 mg/m² dozunda bile oluşabilir. Yüksek konsantrasyonda O₂ maruziyeti, yaş ve radyasyon bleomicin ilişkili akciğer hasarını artırır. Erken steroid kullanımı ve O₂ desteği yapmamak ilerlemenin derecesini azaltabilir. İlaç ilişkili akciğer toksisitesinin kardinal semptomu dispnedir. Yama tarzı pulmoner infiltrasyonu ile birlikte kuru öksürük, ekzersiz dispnesi, düşük derece ateş, ve göğüs ağrısı gibi semptomlar yavaş veya akut olarak gelişebilir. Bazen tablo akciğer yetmezliğine ilerler. Erken steroid kullanımı ve O₂ desteğinden kaçınmak progresyonun derecesini azaltabilir. Durumun erken fark edilmesi halinde tam düzelme olabilir (3-6,11).

Ayrıca diğer kemoterapötik ajanlarda akut ya da kronik akciğer toksisitesine neden olabilir. Mtx ile akut akciğer fibrozu hipersensitivite pnömönisine benzer şekilde oluşur (öncelikli olarak akciğer bazalları tutulmuştur). Steroid kullanımı faydalı bulunmuştur. Siklofosfamide bağlı olarak akut pulmoner fibrozis gelişebilir. AML tedavisinde all trans retinoik asit kullanımında ateş, nefes zor-

luğu, ve hipoksi ile birlikte akciğer infiltrasyonu oluşabilir (retinoik asit sendromu). BCNU ile oluşan kümülatif pulmoner inflamasyonu akciğer fibrozu takip edebilir. 475 mg/m² dozunu aştığında ise geç başlangıçlı fibrozis gelişebilir. Buzlu-cam görünümü öncelikli subplevral alanlarda görülür. Busulfan doz bağımsız olarak geç başlangıçlı akciğer fibrozu oluşturur. İfosfamid, fludarabin, 6-merkaptopürin, klorambusil ve melfalan nadiren akciğer fibrozu yapabilir (5).

Farklı kemoterapötik ajanlara bağlı hipersensitivite pnömönisi oluşur. Görülme doz ilişkili olmayıp, tedavinin erken ya da geç döneminde görülebilir. Ani başlangıçlı nefes darlığı, öksürük ve ateş tedavinin ilk dozunda başlayabilir. Radyografide mediastinal ve hiler LAP sık olup, buzlu cam görünümü de oluşabilir. En sık ilaç ilişkili idiosenkrotik hipersensitivite pnömönisi bleomisin, idame Mtx, prokarbazin, fludarabin ve ritüksimab kullanımında görülür. Diğer nadir kemoterapi komplikasyonları: sitarabin ilişkili bronşiolitis obliterans, bleomisine bağlı akciğer nodülleri, doksoribisin ve daha çok yüksek doz sitarabine bağlı kapiller sızıntı sendromu (non-kardiyojenik pulmoner ödem) olarak belirtilebilir. Kemoterapötiklerle birlikte olan akciğer toksisitelerinin en etkili yolu toksisiteyi önlemektir. En önemli olan toksisiteye neden olan ilacın tedaviden kaldırılmasıdır. Pulse steroidle erken profilaksi bu tabloyu önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltır (3-5,11).

Gastrointestinal Toksikite

Potent antiemetik kullanım öncesi sisplatin, mekloreタミン, antrasiklinler ve dakarbazine bağlı doz ilişkili akut bulantı ve kusma sıklıkla görüldü. Siklofosfamid, 5-azasitidin, L-asparaginaz, Mtx, etoposid, bleomisin ve vinkristin gibi diğer kemoterapötik ajanlar da farklı derecelerde bulantıya yol açarlar. Diare (24 saat içinde üçten fazla şekilsiz gaita olması), Mtx, sitarabin ve sisplatin kullanan hastalarda siktir. Son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik tedavi ajanları da (bortezomib ve imatinib gibi) bir yan etki olarak doz ilişkili daire oluşturur. Kemoterapi ilişkili diarenin oluşumunda birden çok neden söz konusudur. İntestinal mukozada oluşan akut hasar (intestinal epitelyum hücre kaybı, yüzeysel nekroz ve barsak duvarında inflamasyon) ince bağırsağın emilim ve sekresyon dengesini bozar. Tedavide ana yaklaşım yeterli hidrasyon ve barsak istirahati ile birlikte selektif opiat (loperamid) kullanımınıdır. Çok dirençli vakalarda

octreotid, kaolin ve antikolinergik kullanımı faydalı olabilir (3,5,12).

Vinka alkaloidlerin hepsi nöropatik etki ve gastrointestinal transit zamanında kısalma oluşturmaktadır. Bu vinkristin ve vindesin ile daha fazla, vinblastin ve vinorelbin ile daha az olmaktadır. Vinkristin alan hastalarda konstipasyon doz ilişkili olup total 2 mg'dan fazla alanlarda daha sık ve daha şiddetlidir. Talidomidin en sık yan etkileri sedasyon ve konstipasyondur. 200 mg/gün talidomid alan miyelom hastalarının 1/3'ünde konstipasyon gelişirken, maksimum dozda alanların %60 kadarında gelişir. Bortezomib ve imatinib kullanan hastalarda barsak obstrüksiyonu gelişebilir (5,12).

Sitotoksik tedavi sonrası mukozit sıktır. Yüksek doz tedavi alan lösemi hastalarında ve hazırlama rejimi verilen transplant hastalarında çok daha sıktır. Mtx, sitarabin, doksorubisin, etoposid, mekloretemin, sisplatin, karboplatin, melfalan busulfan, tiotepa ve prokarbazin başlıca mukozit oluşturan kemoterapötiklerdir. Maksimal mukozal hasar 4-10 gün içinde gelişir. Bakterilerin aşırı çoğalması ve derin nötropeni mukozit oluşumunu kolaylaştırır. Özellikle yüksek doz siterabin tedavisi sonrası olmak üzere akut lösemi kemoterapisinin sık bir komplikasyonu "nötropenik enterokolit"dir. Bu terminal ileumda oluştuğunda "tiflitis" olarak tanımlanır. Ateş, abdominal ağrı ve diarenin semptom olarak bulunduğu bu tabloda ölüm oranı yüksektir (>%50). Medikal tedavide barsak istirahati, sistemik antibiyotik ve antifungalların uygun kullanımı esastır. Tedaviye çabuk cevap vermeyen olgularda perforasyon oluşmadan erken dönem cerrahi gerekebilir. L-asparaginaz alan ALL olgularında, yüksek doz siterabin veya siteroid, 6-merkaptopürin, ifosfamid, veya sisplatin alan hastalarda sık olmayarak akut pankreatit gelişebilir. Konservatif tedavi barsak istirahati, analjezi ve hidrasyondan ibarettir. L-asparajinaza bağlı pankreatit gelişmesi durumunda ilaç tedaviden çıkarılır (3,5,6).

Karaciğer Toksisitesi

Kemoterapötik ajanlara bağlı karaciğer reaksiyonlarının çoğu idiosenkrotik ilaç duyarlılığıdır. Ayrıca karaciğerin küçük hepatik venlerinin non-trombotik obliterasyonu ile karakterize veno oklüziv hastalık (VOD) gibi doz bağımlı hepatotoksisite de oluşabilir. Antimetabolit ajanların anlamlı karaciğer toksisitesi bulunmaktadır. Yüksek doz Mtx alan olguların tümünde transaminazlar reverzibil yükselebilir. İdame olarak kullanılan oral Mtx karaciğer fibrozu ve siroza yol açabilir. Mtx

ile tedavi edilip karaciğer fibrozu gelişen sporadik olgularda hepatosellüler karsinom tanımlanmıştır. Genetik değişkenlikler, önceden var olan karaciğer hastalığı, sepsis, immünsüpresyon, kan ürünlerine maruz kalma ve karaciğerde metabolize olan ek ilaçlar gibi değişkenler karaciğer toksisitesini etkilemektedir. Otolog KHT olgularında VOD görülme oranı%15 kadardır (hepatomegali, asit, karın ağrısı). Destek tedavisi ile hastaların çoğu düzelmekle birlikte, fatal karaciğer nekrozuna da gidebilir. Transplantasyonda kullanılan farklı kombinasyonlar (yüksek doz siklofosfamid ve busulfan, ilave olarak standart dozda 6-tiyoguanin, sitarabin veya dakarbazin) VOD oluşumunda etkindir. Gemtuzumab ile tedavi gören AML hastalarında da VOD oluşabilmektedir. L-asparaginaz bağlı pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen, albumin, haptoglobulin ve transferin düzeylerinde azalma sık olarak görülür (reverzibil). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda ilaç dozları azaltılmalıdır (3-5, 14).

Nörotoksisite

Periferel nöropati sistemik kemoterapi alan olgularda sık görülür (Kan beyin bariyerinin koruyucu etkisi olmamasından). Hem motor hem de sensoriyel lifler tutulmuş olabilir. Sensoriyel nöropati genellikle hastanın ekstremitelerinde "çorap ve eldiven" tarzı his kusuru yakınmasına neden olur. Progressiv nöropati ağrı, duyu hissinin azalması ve yanma distezisi ile birlikte. Vinkristinle tedavi edilen hastalarda sıklıkla "doz sınırlayıcı" sensoriyel ve motor nöropati oluşturur (özellikle küçük sensoriyel lifler etkilenir). Fakat yaşlı olgularda, radyasyon alanlarda ve büyüme faktörü kullananlarda semptomlar şiddetlidir. Derin tendon refleks kaybı kümülatif toksisitenin bir bulgusudur. Okülomotor, optik, fasial yada işitme sinirlerini içine alan geçici kraniyel nöropatiler gelişebilir. Çene ağrısı günlerce devam edebilir. Hastaların önemli bir kısmında kolik abdominal ağrılar veya konstipasyon gibi otonom öropati semptomları gelişir. Ayrıca postural hipotansiyon, mesane atonisi ve impotans da gelişebilir. Özellikle yaşlı ve çocuklarda olmak üzere paralitik ileus görülebilir (3-5,15).

Vinblastin ve vindesin gibi diğer vinka alkaloidleri daha az nörotoksisite göstermekte olup, alt ekstremitelerde kas ağrısı ve çenede kramplar görülebilen belirtilerdir. Sisplatinin dorsal gangliyon köklerinde birikimine (doz bağımlı) sekonder özel bir tip nörotoksisite gelişir. Periferel sinir lifleri az etkilenir. İri miyelinize sensoriyel liflerin tutulumunun bir sonucu olarak derin tendon refleksleri

toksisiteye neden olabilir. Bu genellikle 2 hafta içinde düzelir. İdrar alkalizasyonu ile bu komplikasyon önlenebilir. Öncesinde renal yetmezlik varsa derecesine göre doz ayarlanmalıdır. Yüksek doz siklofosamid verilen hastalarda antidiüretik hormon sekresyonunun artmasına bağlı reverzibil hiponatremi gelişir. Siklofosamide bağlı temel ürolojik komplikasyon hemorejik sistittir. Tedavi ve önlenmesi için sık idrara çıkma, iyi hidrasyon ve mesane irrigasyonudur. İfosamidin proksimal renal tübüllere etkisine bağlı olarak renal toksisite gelişebilir. Ayrıca sistitte gelişebilir. Her iki ilaçla birlikte mesna kullanılmasıyla hematüri sıklığının azaldığı görülmüştür. Vinkristin ve siklofosamid uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromunu indükleyebilir. 5-azasitidine bağlı proksimal tübüler defekt oluşabilir. İnterferon alfa glomerüler fonksiyon bozukluğu yaparak kreatinin yüksekliğine ve proteinürüye yol açabilir. İnterstisyel toksiiste de oluşabilir. Renal yetmezliğin derecesine bağlı olarak bir çok ilaç için doz ayarlaması gereklidir. Antrasiklinler ve mitoksantron, vinka alkaloidleri, prokarbazin, 6-merkaptopürin ve oral melfalan için renal yetmezlikte doz modifikasyonu gerekmez (3,4,16).

Vasküler Toksisite

Lenfoma ve miyeloma tedavisinde kullanılan kemoterapötikler ciddi oranda trombotik ve trombo embolik olaylarla neden olmaktadır. Siklofosamid, doksorubisin, ve etoposid kombinasyonunu takiben, sitarabin, bleomisin, vinkristin ve metotreksat trombozu indükleyebilir. Trombüs, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarda %6-13, talidomit alanlarda %13-20 oranında görülür. Ayrıca kombinasyon tedavisi trombotik mikroangiopati sendromuna yol açabilir. TTP/HÜS sitarabin ve danurobisin alan AML olgularında bildirilmiştir. Trombotik mikroangiopati bleomisin, yüksek doz sisplatin ve karboplatin alan olgular bildirilmiştir.

Pulmoner veno-okluziv hastalık venül ve venlerde obliterasyona yol açarak pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Bu etoposid, siklofosamid ve TBI ile transplantasyon yapılan hematolojik maligniteli olgularda, bileomisinle tedavi edilen lenfoma olgularında ve MOPP / COPP ile tedavi edilen olgularda bildirilmiştir (3,4).

Gonadal Toksisite

Testis germinal epitel hücreleri yüksek mitotik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle sitotoksik kemoterapötiklere duyarlıdırlar. Hematolojik

malignitelerin tedavisi sırasında gonad fonksiyonları hasta yaşı, kümülatif doz ve kullanılan her bir ajana bağlı olarak değişik şekillerde etkilenir. Kemoterapötikler gonadal hormon kaybına, germ hücrelerinde mutajenik değişikliklere ve fetus üzerine teratojen etkiye yol açabilmektedirler. (13)

Gonadları en çok süprese eden kemoterapötik ilaçlar alkile ediciler (meklorektamin gibi, prokarbazin hariç) ve sisplatin'dir. İlaç kombinasyonları da değişken oranda gonad toksisite gösterirler. Kümülatif doz sperm üretiminin yeniden başlayıp başlamayacağı açısından çok önemlidir. Klorambusil ve siklofosamid tek başına verildiklerinde uzamış azospermiye neden olurlar. Prokarbazin ve sisplatin yüksek dozlarda steriliteye neden olur. Karboplatin sisplatin'den daha az sterilite oluşturur. Erişkinlerle kıyaslandığında prepubertal ve pubertal erkeklerde seminifer tübüller üzerine az toksisite söz konusu olup endokrin fonksiyonlar sadece minimal değişir. Erişkin erkeklerde ise spermatogenez belirgin olarak bozulmaktadır. Hodgkin hastaların %16-50 oligospermi, %2-8 kadarında ise azospermi görülür. Hodgkin hastalığında ABVD ile karşılaştırıldığında MOPP ve MOPP benzeri rejimlerde gonad toksisitesi daha fazla görülür. Rejimlerden prokarbazin çıkarıldığında toksisite daha az olmaktadır. İleri yaş non-Hodgkin lenfoma olgularında da daha çok gonad toksisitesi görülebilir. Akut lösemi tedavilerinde gonad toksisitesi azdır. Erkek çocukların BCNU ve CCNU ile tedavi edilmeleri uzamış azospermiye yol açar. Kadınlarda, siklofosamid ve siterabin içeren rejimler folliküller üzerine sıklıkla hasar etkisi oluşturur. Bununla birlikte prepubertal kadınlarda hormonal aks nisbeten korunmuştur, ALL nedeniyle tedavi almış olgular normal ya da hızlanmış puberteye sahiptirler. Erişkin kadınlarda özellikle alkile edici ajanlarla olmak üzere amenore oluşabilir. Meklorektamin, siklofosamid ve Hodgkin hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç kombinasyonları farklı derecelerde infertilite ve hormon değişikliklerine yol açabilir (3,4,16).

Sonuç

Tedavi etkinliği kemoterapi alan hastalarda önem taşımakla birlikte, tedavi ilişkili yan etkilerin bilinmesi ve izlenmesi de en az bunun kadar önemlidir. Kemoterapötiklere bağlı bilinen ve öngörülebilir yan etkilerin yanında, her zaman beklenmedik etkiler gelişebileceği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni moleküllerin (ikinci kuşak trozin kinaz inhibitörlerinde olduğu gibi) daha

etkin olması yanında çok daha ciddi toksisiteler oluşturabileceği dikkate alınmalıdır. Tedavi uygulamalarında ortaya çıkan erken ya da geç dönem toksisitelerinin zamanında fark edilmesi ve rehabilitasyonunun tedavi sonuçları üzerine etkisi ise yadsınmayacak ölçüde açıktır. Kemoterapi alan hastalarda hasta izlem formlarının muhtemel toksisiteleri erken dönemde fark edebilecek ve değerlendirmeye imkan verecek şekilde hazırlanması da bir zorunluluk olarak görülmelidir.

Kaynaklar

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03 Published: June 2010. U.S.Department of Health and Human Services, National Cancer Institute.
2. Chatelut E, Delord JP, Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Investigational New Drugs*, 21:141-148,2003.
3. Özkocaman V. Ekstramedüller toksisite: Değerlendirme, derecelendirme, prognostik faktörler. THD Hematolojide Destek Tedaviler ve İnfeksiyonlar Kursu, sayfa 22-32.
4. Alexandrescu DT, Wiernik PH and Dutcher JP. Chemotherapy Toxicities and Complications. In:Young NS, Gerson SL, High KA (Eds). *Clinical Hematology*, MOSBY Elsevier, Philadelphia 2006, Chapter 90, p 1144-1154.
5. Kurkjian DC ve Ozer H. Management of advers effects of treatment. In:Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). *Cancer*, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2617-2638.
6. Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Greer JP, et all (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, Philadelphia 2009, 12th edition, Chapter 73, p 1694-1720.
7. Curigliano G, Mayer EL, Winer EP. Cardiac toxicity from systemic cancer Therapy: A comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis*, 53:94-104, 2010.
8. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et all. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*, 23:7685-7696, 2005.
9. Soysal T. Hematolojik malignitelerde kemoterapi. <http://www.steteskop.net>
10. Yahalom J, Portlock CS. Cardiac Toxicity. In:Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). *Cancer*, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2678-2688.
11. Kaner RJ and Stover DE. Pulmonary Toxicity. In:Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). *Cancer*, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2668-2677.
12. Cherny NI. Diarrhea and Constipation. In:Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). *Cancer*, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2646-2654.
13. Browne H, Norian JM, et all. Gonadal Dysfunction. In:Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). *Cancer*, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2692-2710.
14. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33:50-67, 2006.
15. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol*, 18:321-324, 2006.
16. De Jonge MJA, Verweij J. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol* 33:68-73,2006.