

Hematolojik-Onkolojik Aciller ve Tedavisi

Hematolojik onkolojik aciller primer hastalığa veya tedaviye bağlı direkt veya indirekt olarak ortaya çıkan, potansiyel olarak hayatı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Hematolojik onkolojik aciller; (1)malignitelerin komşu dokulara lokal invazyonu veya uzak yerlere metastazi; (2)sekonder faktörlerin yol açtığı koagülatilerin sonucu oluşan tromboz veya kanamalar; (3)damar duvarlarının, duktusların tümöral obstrüksiyonu, visseral boşlukların ve seröz membranların infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan efüzyonlar; (4)parankimal organların infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan fonksiyon kaybı ve organ yetmezliği; (5)çeşitli hormonal veya moleküler tümör materyallerin salınımı sonucu oluşan metabolik bozukluklar; (6)bir kısmı da sadece tümöre bağlı olmayıp kemoterapötik ilaçların direkt yan etkileri veya yol açtıkları immünosupresyona bağlı ortaya çıkabilmektedir¹.

Hematolojik-Onkolojik acillerin varlığı kanser tedavisinin daha kompleks hale gelmesine ve prognozun ağırlaşmasına yol açmaktadır. Özellikle potansiyel kür şansı olan hastalıklarda acil patolojilerin zamanında tanınip tedavi edilmesi ile beklenen genel yaşam süresine ulaşılmaktadır. Hematolojik-Onkolojik hastalıkların tedavisi sırasında veya sonrasında izlenen patolojilerin doğru ve zamanında teşhisi uygun tedavisi; tedavi cevabını ve hastanın hayat kalitesini yükseltmektedir. Kür olma potansiyeli taşıyan bir hastanın primer hastalığından değil de çoğu tedavi edilebilir ve engellenebilir ko-morbid bir patolojiden kaybedilmesi nedeni ile hematolojik-onkolojik acillerin pratisyen hekimler dahil çok iyi tanınip tedavi edilmesi hayati öneme haizdir^{2,3}.

Bu bölümde hematolojik-onkolojik acillere (Tablo 1) hematolojik bir disiplin altında yaklaşım prensipleri incelenmiştir.

1- Metabolik Aciller

1.1-TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Tümör lizis sendromu (TLS) tedaviye bağlı veya spontan hücre ölümü sonucu görülen bir dizi metabolik bozukluk sonucu oluşur. Hücre parçalanması sonucu çok miktarda ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitleri dolaşıma katılır. Kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucu hipokalsemi oluşur. TLS başta kalsiyum-fosfat ve urat çökeltisi sonucu oluşan akut böbrek

Tablo 1: Hematolojik-Onkolojik Aciller

1-Metabolik Aciller

- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi
- Hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu
- Tümöre bağlı hipokalemi;

2-Mekanik ve Obstrüktif Aciller

- Vena cava süperior sendromu
- Kalp tamponadı
- Hiperviskozite;
- Medulla spinalis basısı
- Beyin metastazları-KİBAS

3-Tedavi İlişkili Aciller

- Kemoterapotiklerin damar dışına kaçması
- Sitokin salınım sendromu
- Anafilaksi ve kapiller kaçış sendromu
- Hemorajik sistit
- Tedaviye bağlı ani ölüm
- Heparine Bağlı Trombositopeni

4-Kan İlişkili Aciller

- Kemik iliği baskılanması
- Anemi
- Trombositopeni
- Koagülopati ve akut kanamalar
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Mikroanjyopatik hemolitik anemi
- Primer fibrinolizis
- Nötropeni Ve Nötropenik Ateş

yetmezliği (ABY) ve diğer multi organ yetmezlikleri sonucu yüksek morbitide ve mortaliteye yol açmaktadır. TLS' da tedaviden daha önemlisi; riskli hastaların önceden tahmin edilerek gerekli önlemleri almak ve hayatı tehdit eden bu komplikasyonu engellemektir.

TLS en sık kemoterapiye duyarlı B ve T hücreli non Hodgkin lenfomalar (NHL) ve akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) gözlenmektedir. Yüksek beyaz küre sayısı ve büyük (bulky) tümör

kitlesi riski artırmaktadır. TLS akut myeloid lösemi (AML) ve solid tümörlere de (nöroblastoma, hepatoblastoma, hepatosellüler kanser, teratomlar...) eşlik etmektedir. TLS çoğu zaman kemosenitif tümörlerde kemoterapi veya radyoterapinin ilk beş gününde veya cerrahi ve embolizasyondan sonra görülse de; yüksek proliferasyon gösteren tümörlerde kendiliğinden gelişebilmektedir. TLS gelişiminde risk faktörü olarak; abdominal bulky tümör kitlesi, yüksek plazma ürik asit ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve azalmış idrar çıkışı bildirilmiştir³.

Hiperpotasemi TLS'nin en tehlikeli komplikasyonudur. İyi hidrasyon ve asit baz dengesinin sürdürülmesi hiperpotasemi riskini azaltmasına rağmen ölü hücrelerden ortaya çıkan potasyum özellikle ABY olan vakalarda hızla hayatı tehdit eden düzeylere ulaşabilmektedir.

Hiperürisemi TLS ve ABY olan hastaların çoğunda izlenmektedir. Ölü hücrelerin çekirdeklerinin parçalanması sonucu ortaya çıkan pürin metabolitlerinin katabolizması sonucu oluşmaktadır. Resim 1'de ürik asit metabolizması gösterilmiştir. Hiperürisemi durumunda ürik asit atılımı artmakla birlikte NHL ve ALL'li hastalarda normal ürik asit seviyelerinde dahi artmış glomerüler filtrasyon izlenmektedir. Ürat nefropatisinin patogeneğinde plazma ürik asit seviyesinden çok artmış idrar ürik asit düzeyinin önemli olabileceği düşünülmektedir. Ürik asit fizyolojik pH'larda çözülmüş halde iken asidik pH'larda kristalleşmektedir. Yeni teşhis edilmiş bir hastada üreter ve toplayıcı kanallardaki ürik asit çökeltileri ve özellikle hiperlökositöz idrar perfüzyonunda azalmaya yol açmaktadır. Ürat nefropatisi sonuçta lümen içi tübüler obstrüksiyon ve oligüriye sebep olmaktadır⁴.

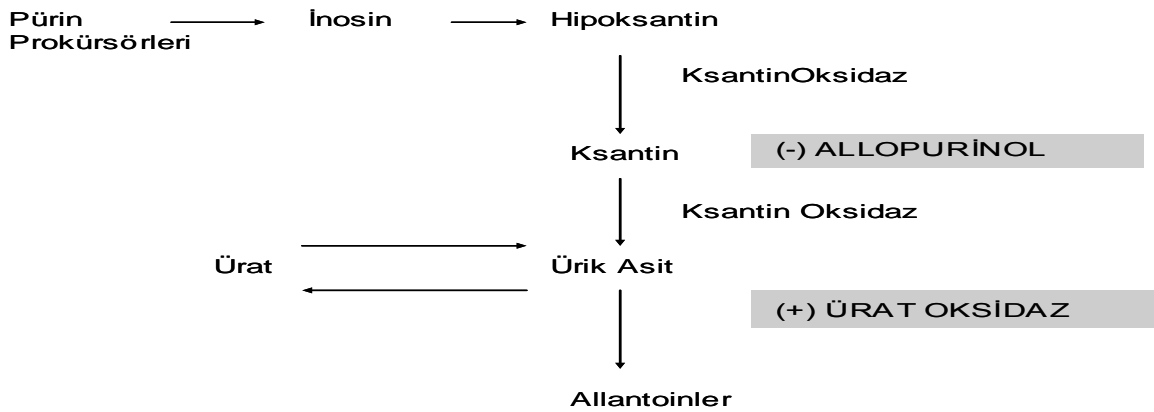
Hipertfosfatemi; akut böbrek yetersizliği olan hastalarda daha belirgin olmaktadır. Özellikle lenfoblastların normal lenfositlerden dört kat daha fazla fosfat içermesi bu hücre patolojisinde önem

taşımaktadır. Hiperfosfatüri ve hipokalsemiye yol açan hiperfosfatemi non-azotemik Burkitt's lenfomalı hastaların %31'inde, azotemik vakaların ise %100'ünde gözlenmiştir. Hipokalsemi kalsiyum-fosfat kristallerinin dokuda çökmesi veya uygunsuz düşük plazma 1,25-dihidroksi vitamin D3 sonucu olabileceği iddia edilmektedir. Düşük serum kalsiyum düzeyi sonucu izlenen paratiroid hormon düzeylerindeki artış proksimal fosfat emilimini azaltmaktadır. Artmış üriner fosfat atılımı kalsiyum fosfat çökeltilerine bağlı tübüler obstrüksiyon veya nefrokalsinozis riskini artırmaktadır. Hiperfosfatemili hastalarda hipokalseminin tedavisi için idrarın alkalileştirilmesi de fosfat çökeltilerine yol açmasından dolayı ilave bir risk oluşturmaktadır.

Allopurinol hipoksantinden ksantin ve ürik asit oluşumunu *ksantin oksidaz* enzimini inhibe etmek suretiyle engeller (Resim 1). Sonuçta plazma ve idrar ksantin ve hipoksantin düzeyleri artarken plazma ürik asit seviyeleri azalmaktadır. Ksantin de ürik asite benzer bir şekilde özellikle alkali idrarda çökelti oluşturmak suretiyle akut böbrek yetersizliğinin patogeneğine katkıda bulunmaktadır.

TLS'nin Klinik Özellikleri: Tablo 2'de gösterilmiştir

TLS'den morbidite ve mortaliteyi en aza indirecek ideal tedavi yaklaşımı vakaların önceden tahmin edilmesi ve koruyucu önlemlerle engellenmesidir. Tüm yeni teşhis edilmiş malignitelerde plazma üre, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum-fosfat, magnezyum ve ürat düzeyleri tespit edilmelidir. Tablo 3'de TLS'nin engellenmesine yönelik tedbirler gösterilmiştir. Tümör Lizis Sendromunun engellenmesindeki en önemli üç olay; (1)hidrasyon; (2)idrara alkalileştirilmesi; (3)ürik asit oluşumunun azaltılmasıdır. Non Hodgkin Lenfoma ve ALL'li hastaların birinci kemoterapisini almadan önce bu önlemler alınmalıdır.



Resim 1: Ürik Asit Metabolizması

Tablo 3: Tümör Lizis Sendromunun Engellenmesi ve Tedavisi

Bulgu	Yaklaşım
Hidrasyon	<ul style="list-style-type: none"> • %0,45 NaCl, %5 dekstroz (potasyum koymayınız) 3-6 lt/m²/gün • Sıvı alımını ve idrar çıkışını yakından takip et. • Günde 1-2 kez ağırlık (kilo) takibi
İdrarın Alkalizasyonu	<ul style="list-style-type: none"> • 50-100 mmol/lt NaHCO₃ hidrasyon sıvılarına ekle. • pH 7-7,5 sürdür. • Serum HCO₃ >30mmol/lt veya idrar pH'sı > 7,5 ise; NaHCO₃ azalt. • Ağır Hiperfosfatemi veya hipokalsemi durumunda alkalizasyonu dikkatli yap. *Ürik asit seviyeleri normale dönünce veya semptomatik hipokalsemi düzelince alkalizasyonu durdur.
Ürik Asit Azaltılması	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol 100 mg/m²/günde 3 kez oral veya 150 mg/m²/günde 2 kez • Böbrek yetmezliği durumunda Allopurinol dozunu azalt. • Ürat oksidaz 50-100 U/kg/gün, i.v en az 30 dk infüzyon veya İM
Diüretikler	<ul style="list-style-type: none"> • Furasemid 0,5-1 mg/kg her 6 saatte bir i.v bolus • Mannitol 0,5gr/kg/ her 6 saatte bir IV. en az 30 dk infüzyon. • Hipervolemiden kaçınmak veya iyi idrar akımını (≥3ml/kg/saat) sağlamak için diürez sürdürülmelidir.
Fosfat Azaltılması	<ul style="list-style-type: none"> • Alüminyum hidroksit 50mg/kg/8 saatte bir ağızdan.
Potasyum Azaltılması	<ul style="list-style-type: none"> • Potasyum içeren sıvı ve yiyeceklerin alımını durdur. • Potasyum bağlayıcı reçineler başla; Polystyrene sulfenatrezin 0,25 gr/kg/ her 6 saatte oral (1 gr reçine 1-2mmol potasyum değiştirir). • İntravenöz Furasemid (gerekli ise) • Yakın EKG izleme ve aritmi veya QRS kompleksinde belirgin genişleme varsa myokardı korumak amacıyla %10'luk kalsiyum glukonat 0,3-0,5ml/kg yavaş i.v.bolus (5-10dk içerisinde ve EKG de yakın bradikardi takibi altında) • Potasyum düzeylerini hızlı azaltmak amacıyla: (1) 0,25 U/kg/insülin; 1gr/kg/glikoz içinde i.v infüzyon; (2) Salbutamol 2,5-5 mg/nebulise veya 4µ/g/kg i.v. yavaş 5 dk infüzyon; (3) Asidoz varlığında bikarbonat 1-2mmol/kg i.v.(%0,9 NaHCl içerisinde 1;10 periferik damardan 1;5 santral venöz damardan) • Diyaliz (gerekli durumlarda)
Semptomatik Hipokalseminin Düzeltilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • %10'luk Kalsiyum glukonat 0,3-0,5 ml/kg IV yavaş 5-10dk bolus (EKG'de yakın bradikardi takibi altında); kalsiyum-fosfat çökeltme riski nedeni ile sadece semptomatik hipokalsemili hastalarda. • Diyaliz (gerekli durumlarda)
Diyaliz ve Hemofiltrasyon	<ul style="list-style-type: none"> • Diyaliz ve hemofiltrasyon endikasyonları: Hiperpotasemi ,Hiperürisemi, Hiperfosfatemi, Semptomatik hipokalsemi Üremi, Yüksek kreatin düzeyi , Oligüri, Volüm yüklenmesi Kemoterapinin devamı • Seçenekler Periton diyalizi, Hemodiyaliz, Devamlı arteriyel venöz hemofiltrasyon (CAVH) Devamlı arteriyel venöz hemodiyafiltrasyon (CAVHD),Devamlı veno venöz hemofiltrasyon (CVVH),Devamlı veno venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHD)

Serum potasyum, fosfat ve ürat düzeyleri yüksek ve progresyon gösteriyor ise; gecikmeksizin 3 lt/m²/gün hidrasyon (kardiyak yetmezliği olan hastalarda tolere edilebilir miktarda) sağlanmalıdır. Sıvı yüklenmesinden kaçınmak için gereken vakalarda idrar output'unu ≥ 3 ml/kg/saat olacak şekilde diüretikler eklenmelidir. Kan biyokimyası sık aralıklarla (6-12 saat) izlenmelidir. Renal ürik asit atılımını kolaylaştırmak amacıyla idrarın alkalizasyonu sağlanmalıdır. Unutulmamalıdır ki; aşırı idrar alkalizasyonu kalsiyum-fosfat ve ksantin çökeltilerinin oluşumunu artırmakta ve hipokalsemik semptomların eşiğini de düşürmektedir. Ağır Hiperfosfatemili veya özellikle semptomatik hipokalsemili hastalarda ürik asit seviyeleri normale döndükten sonra idrarın alkalizasyonu da durdurulmalıdır. İdrar pH ve plazma bikarbonat düzeyleri de yakından izlenmelidir (bakınız Tablo 3). Çok sayıda merkezde idrar alkalizasyonu rutin olarak kullanılmakla birlikte ve idrar alkalizasyonunun doğru ve emniyetli bir uygulama olup olmadığının randomize kontrol çalışmalarıyla test edilmesi gerekmektedir.

Tablo 2: TLS'nin Klinik Özellikleri

Faktör	Semptom ve Bulgular
Hiperpotasemi	Parestezi, gevşek felç, gastrointestinal semptomlar, aritmiler, kardiyak arrest, EKG'de sivri T dalgaları, PR intervalinde uzama ve QRS kompleksinde genişleme.
Hiperürisemi	Letarji, bulantı, kusma
Hiperfosfatemi	Semptomların çoğu hipokalsemiye bağlıdır.
Hipokalsemi	Latent tetani de Trousseau ve Chovsteks işaretleri izlenebilir. Manifest tetanide karpopedal spazm, laringospazm veya konvülsiyonlar. EKG'de QT intervalinde uzama.
ABY	Oligüri, anüri, aşırı sıvı yüklenmesinin sonucu ödem ve hipertansiyon

Allopurinol oral veya intravenöz yoldan kullanılmaktadır. İntavenöz kullanımda hafif cilt ve alerjik reaksiyonlar görülmesine karşın etkili ve emniyetlidir. Ksantin oksidazın bir alternatifi olarak görülen bir proteolitik enzim *ürat oksidaz* ürik asidi on kez daha çözünebilir ve idrardan kolayca atılabilen allantoinlere parçalamaktadır (Bakınız Resim 1). Allopurinol'un aksine ürat oksidaz, ksantin ve hipoksantin birikimine yol açmaz. Ürat oksidaz allopurinol tedavisi alan historik kontrollerle karşılaştırıldığında plazma ürik asit, kreatin ve üre düzeyini daha hızlı ve etkin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Birleşik Krallıkta ve kıta Avrupa'sında

malignitenin eşlik ettiği hiperüriseminin engellenmesinde ve tedavisinde ürat oksidaz seçkin bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Fosfat ve potasyum düzeyini azaltma yöntemleri Tablo3'de gösterilmiştir. Hiperfosfateminin yol açtığı semptomatik hipokalseminin tedavisi de problemlidir. Oral Alüminyum hidroksit kullanmak suretiyle Hiperfosfateminin engellenmesi ve sıvı replasmanı tedavisinin faydası olmaktadır. EKG izlenerek %10'luk kalsiyum glikonatin (0,3-0,4ml/kg) 5-10dk uygulaması hipokalsemik semptomları hızla ortadan kaldırmaktadır. Sonraki girişim fosfat düzeylerine bağlıdır. Semptomatik hipokalseminin eşlik ettiği hiperfosfatemide acil diyaliz endikasyonu da akılda tutulmalıdır.

Tablo3 de anlatılan yöntemlerin uygulanması idrar akımı veya elektrolit dengesinin sağlanmasında yeterli olmayabilir. Diyaliz veya hemofiltrasyon gerekebilir. Diyaliz endikasyonları hastaya veya ünitelerin tercihine göre değişebilmektedir. Elektrolit, ürat seviyelerin düzeltilmesi asit baz dengesinin normalleştirilmesi ve idrar akımının sürdürülmesi amacıyla çeşitli medikal girişimler yapılsa da oligüri varlığında diyalizin gerekliliği kaçınılmaz olacaktır⁵.

1.2-HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi serum kalsiyum düzeylerinin 3,24 mmol/lt (13 mg/dl) den daha yüksek olduğu sıklıkla semptomatik seyreden bir klinik durumdur⁶. Yeni teşhis edilmiş maligniteli hastalarda düşük serum albümin düzeyi gerçek değerlerinin altında ölçülen kalsiyum düzeyinin saptanmasına yol açmaktadır. Hiperkalsemi maligniteli hastaların yaklaşık %20'sinde izlenmektedir. Hiperkalseminin çok sayıda sebebi vardır. En sık rastlanan neden kemik metaztasları sonucu kalsiyumun salınması sonucudur. İkinci neden ise tümörden salgılanan paratiroid hormon benzeri peptit, PG-E2, TNF, IL-1 ve TGF-alfa gibi humoral faktörler sonucu görülmektedir. Hiperkalsemi klinikte kas zafiyeti, halsizlik, bulantı, kusma, poliüri, karın veya bel ağrısı ve kabızlık şikayetlerine yol açmaktadır. Ağır hiperkalsemi bilinç bulanıklığına ve bradiaritmilere sebep olabilmektedir. EKG'de PR intervalinde uzama ve T dalgasında genişleme ve QT intervalinde kısalma izlenir. Tedavinin amacı renal kalsiyum klerensinin artırılması osteoblastik kemik rezorbsiyonunun inhibe edilmesi ve tümör yangısının azaltılmasıdır. Hiperkalseminin başlangıç tedavisi sıvı alımını artırmak (3-6 lt/m²/gün) ve beraberinde yüksek doz Furasemid (1-3 mg/kg/ her 6 saatte bir i.v.) ile idrar akımını artırmaktır. Bu tedavi rejimi renal kalsiyum atılımını artırırken absorpsiyonunu azaltmaktadır. Hafif ve orta derecede hiperkalsemi de sıvı elektrolit dengesinin ayarlanması yeterli iken bazı vakalarda ileri tedavi yöntemleri gerekebilmektedir. Bifosfanatlar hidroksiapatit kristallerine bağlanarak ve osteoklastlarından kemik rezorbsiyonunu inhibe eden sentetik pirofosfat analoglarıdır. Sıvı ve diüretik tedavisine cevap vermeyen çok çeşitli hiperkalseminin

tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Pamidronat ve Zolendronat tercih edilen etkili bifosfanatlarıdır. Kalsiyum seviyesinde 48 saat içerisinde düşmeye yol açar. Ancak hipokalsemik vakalar hipofosfatemi ve hipomagnezemi yönünden dikkatle izlenmelidir. Hipofosfatemi varsa oral fosfat preparatlarının alınması faydalı olabilir. Ancak oral fosfat replasmanı daire yol açabilmektedir. Damardan fosfat uygulanması durumundan ekstra osseos kalsiyum depozitlerine yol açmaktadır. Hiperkalseminin kontrolündeki diğer metodlar; (1)kortikosteroidler; (2)kalsitonin; (3)mitramisin; (4)indometazin; (5)galyomitratür. Glukokortikoidler lenfoproliferatif hastalıklarda osteoklast stimülasyonunu inhibe edici etkisi yanında tümör yükünü azaltıcı etkiye de yol açmaktadır. Kalsiyum seviyeleri üzerinde geçici etkileri nedeni ile glukokortikoidler kalsitonin ile birlikte verilmektedir. Mitramisin osteosklastları inhibe etmek suretiyle kalsiyum seviyelerini düşürmekle birlikte oldukça toksik bir ilaçtır. İndometazin prostaglandin E2 üzerinden etki etmektedir. Medikal önlemlere cevap vermeyen vakalarda diyaliz tedavisi gerekebilmektedir.

1.3- HİPONATREMİ VE UYGUNSUZ ADH SENDROMU

Maligniteler ve sistemik hastalıklar sonucu ve/veya ilaçlara bağlı olarak uygunsuz anti diüretik hormon (ADH) salgılanması sonucu serum sodyum düzeylerinin 125 mEq/L altına düşmesiyle ağır hiponatremi oluşur⁷. Uygunsuz ADH sendromu (UADHS) küçük hücreli bronkojenik kanserler başta olmak üzere birçok malignitede rapor edilmiştir. Başta siklofosfamid, vincristine sulfat, vinblastin, melphalan ve thiotepa olmak üzere çeşitli kemoterapötikler amitriptilin, klofibrat, klorpropamide ve morfin gibi bir kısım ilaçlarda uygunsuz ADH salınımına yol açabilmektedir. Erken ve hafif hiponatremi ($Na \leq 135$ mEq/L) semptomatik olmayabilirse de hiponatremi derinleştikçe ($Na \leq 115$ mEq/L) çoğunlukla halsizlik, iştahsızlık, bulantı ile başlayan fizik ve mental düşkünlükten ileri vakalarda ($Na \leq 105$ mEq/L) nöbet ve hatta ağır komaya kadar değişen nörolojik bulgular verebilmektedir. Serum sodyum konsantrasyonlarında yavaş ve kademeli bir değişim çok iyi tolere edilebilmesine karşın 1-2 mEq/L/saat veya daha fazla bir düşme serebral ödem ve nörolojik disfonksiyona yol açar. Hayatı tehdit eden semptomlar genellikle sodyum konsantrasyonlarının 105 mEq/L altında ortaya çıkarken ancak sodyum konsantrasyonunun 24 saat veya daha kısa sürede 120 mEq/L'nin altına düştüğü durumlar da izlenebilmektedir.

Hiponatremi genellikle aşırı sıvı alınımına eşlik eden sıvı retansiyonu sonucu oluşur. Sıvı retansiyonu ise azalmış dolaşan efektif intravasküler volümün azalmasına bağlıdır. Kanserli hastalarda ödematöz durumun eşlik ettiği hiponatremi; karaciğer hastalığı, veno-oklusif hastalık, enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi ve çok çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkmaktadır. gerçek volüm depleksiyonunun yol açtığı hiponatremi nadir olmakla birlikte ağır daire kanama asit/effüzyonların drenajı ile sıvıdan çok elektrolit

kaybı ile oluşur. Hipotonik sıvıların yüklenmesi de hiponatreminin bir diğer nedenidir. Oligürik hastalarda idrar sodyumu ≤ 15 mEq/L olup böbreklerden aşırı tuz kaybı, ilaçlara bağlı nefropati, adrenal yetmezlik ve tiazid grubu diüretiklerin kullanımı sonucu ortaya çıkabilmektedir. Böbrek kaynaklı hiponatremi de genellikle hiponatremi ve uygunsuz yüksek idrar sodyum atılımı birlikte olmaktadır. Kanserli hastalarda tespit edilen hiponatreminin 1/3'ünden UADHS sorumludur. Hiponatremi serbest su retansiyonunun yol açtığı sodyum dilüsyonu ve artmış üriner sodyum kaybına bağlıdır.

Semptomatik ağır hiponatreminin ($Na \leq 115$ mEq/L) tedavisi acildir. Tedavinin amacı; (1) intravenöz Furasemid ile hızlı bir diürezin başlatılması, (2) İdrardan kaybedilen sodyum ve potasyumun replasmanıdır. Bu amaçla potasyum ilave edilmiş %0,9 NaCl solüsyonu kullanılır. Asemptomatik UADHS vakalarında primer tedavi sıvı kısıtlaması iken santral sinir sistemi semptomları olan vakalarda %3 NaCl (2-4 ml/kg) solüsyonu ile birlikte Furasemid tedavisi diürezi olmayan vakalarda eklenir. Kronik serum sodyum konsantrasyonunun düzeltilme hızı 0,5 mEq/L/saatten daha hızlı ve 24 saat boyunca toplam 12 mEq/L'den fazla değişim olmamalıdır. Çok ağır vakalarda ilk 3-4 saatte 1-1,5 mEq/L/saat düzelterek %3 NaCl verilebilir. Ancak bu durumda bile günlük düzeltme yine de toplam 12 mEq/L'yi geçmemelidir. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi osmotik demiyelizasyon sendromuna (santral pontin myelinoliz) ve bir takım nörolojik defisitlere yol açabilmektedir. Kronik vakaların tedavisinde temel prensip sıvı kısıtlamasıdır (500-100ml/gün). Bu tedavinin yetersiz kaldığı vakalarda klinikte nefrojenik diabetes insipitusa yol açabilen tetrasiklin ve demokolinden faydalanılır. demokolin karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda 00-600mg PO.günde 2 kez verilir. Ancak etkinin başlaması bir haftayı almaktadır. Gerçek hipovolemik hiponatremide tuzlu solüsyonlar hiponatremiyi düzeltir ve ADH sekresyonunu da baskılamak suretiyle serbest sıvı atılımını sağlar. Ödem ve asit nedeni ile hipervolemik hiponatremi olan vakaların tedavisinde su ve tuz kısıtlanmalı, efektif intravasküler volüm düzeltilmeli ve her şeyden önemlisi altta yatan hastalığın tedavisine dayanır.

1.4-TÜMÖRE BAĞLI HİPOKALEMİ

Tümöre bağlı hipokalemi akut lösemilere (myelomonositik ve monositik) ve bir kısım gastrointestinal tümörlere eşlik etmektedir. Akciğerin küçük hücreli kanseri ince barsağın endokrin tümörleri ve bir kısım over tümörlerinin yol açtığı ektojik kortikotropin sendromu hipokalemik alkalozu yol açabilmektedir⁸. Hipokalemi alkalozis (solunumsal veya metabolik) ve ilaçlara (antibiyotik veya diüretiklerin kullanımı) bağlı oluşabilir. Sinsi başlayan halsizlik, bulantı ve çarpıntı olabilir. EKG de T dalgasında düzleşme, U dalgası ve ST aralığında çökmeye yol açabilen ventriküler irribilite izlenir. Potasyumun hücre içi bir katyonu olması nedeni ile total vücut potasyumundaki azalma belirgindir. Örneğin serum potasyum düzeyi 3 mEq/L veya daha az

olanlarda 300 mEq vücut potasyumu kaybedilmişken potasyum seviyesi 2 mEq/L veya daha aşağı olanlarda kaybolan total vücut potasyumunun 1000 mEq'dan daha fazladır. Oral potasyum replasman tedavisi tercih edilmelidir. Ancak gerekirse intravenöz potasyum replasmanı (10 mEq/saati geçmemek şartıyla) yapılabilir. İntravenöz replasman tedavisi glikozsuz

2-Mekanik ve Obstrüktif Aciller

2.1-VENA CAVA SUPERİOR SENDROMU

Süperior mediastinal yapıları veya lenfatikleri sıkıştıran herhangi benign yada malign patolojilerin ince duvarlı vena cava superiora (VCS) baskı yapmak suretiyle kalbe venöz dönüşü engel olması vena cava superior sendromu (VCSS) olarak bilinir. VCS' un kompresyonu, invazyonu veya trombozu sonucu oluşur. Süperior mediastinal lenfatikler özellikle sağ akciğer ve sol alt lobun lenfatik drenajını yapmaktadır. Bunun sonucu sağ pulmoner lezyonların yol açtığı VCSS soldan dört kat daha fazladır⁹.

Akciğer kanserlerinin %2,4 ile %4,2'sinde VCSS görülmesine karşın tüm vakaların %65-78'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla santral yerleşiminden dolayı en sık küçük hücreli akciğer kanserinde rastlanır. Lenfomalar VCSS vakalarının %4-10' undan sorumludur. Neoplazmlar tüm VCSS'larının değişik serilerde %78-97'sinden sorumlu iken en sık görülen non-malign patolojiler granülokoz veya fibrotik mediastinit, histoplazma, tüberküloz, guatr, aort anevrizması ve santral venöz kateter trombozudur. Hodgkin hastalığında VCSS nadir iken non Hodgkin lenfomalardan diffüz büyük hücreli ve lenfoblastik lenfomalar da en siktir.

VCSS genellikle sinsi bir başlangıç gösterir. Klinik ağırlık altta yatan patolojiye, obstrüksiyonunun hızına ve yeterli kolletral damar gelişip gelişmediğine bağlıdır. Kimi vakalarda 200-500 cmH₂O kadar yükselebilen venöz basınç baş-boyun ve üst vücutta venöz distansiyona yol açar. En sık şikayet nefes darlığı, yüzde boyunda ve üst ekstremitelerde şişliklerdir. Nadir vakalarda, laringeal ödem, stridor, artmış intrakranial basınç, sagittal sinüs trombozu ve serebral ödem klinikte izlenebilir.

Nefes darlığı, kardiyovasküler kollaps ve yüksek kafa içi basıncı acil tedavi gerektiren durumlardır. Akciğer grafisi çoğu zaman süperior mediastinal kitle veya genişlemeyi gösterir. Vakaların %3-16' da akciğer radyografisi normal olabilir. Tomografi (CT) VCS obstrüksiyonu tespit etmekle kalmaz, mediastinal kitle veya lenfadenopatilerin hakkında da bilgi verir. Magnetik rezonans (MR) görüntüleme, VCS obstrüksiyonu göstermede daha duyarlıdır.

VCSS tedavisinde öncelikle hasta yatağı baş ucundan yükseltilmeli ve oksijen desteği verilerek suretiyle geçici rahatlama sağlanmalıdır. Bazı hastalarda erken dönemde diüretik tedavisinin

solüsyonlar ile yapılmalıdır (glikoz infüzyonu serum potasyum düzeyinde azalmaya yol açabilmektedir). Serum magnezyum düzeyleri de yakından izlenmeli gerekirse magnezyum replasmanı da yapılmalıdır (Hipomagnezemi potasyum seviyelerinin düzelmesini engellemektedir).

rahatlatıcı etkisi gösterilmiş olsa da dehidratasyon ve trombotik olayları tetiklemek suretiyle hastanın performansını daha da bozabilmektedir. Tartışmalı olmakla birlikte kortikosteroid tedavisi özellikle tümör nekrozu, enflamasyon ve ödemin eşlik ettiği VCSS' da semptomların hafiflemesine yardımcı olabilmektedir. Hastada kortikosteroid tedavisi ve bronkodilatatörlere cevap vermeyen stridor ve solunum yetmezliği varsa entübasyon ve acil trakeostomi gerekebilir. SSS semptomları olan hastalarda artmış kafa içi basıncı azaltmak amacı ile deksametazon tedavisi yapılmalıdır. Histopatolojik olarak doğrulanmayan ancak hayatı tehdit eden durumlarda iyi klinik değerlendirme ve radyolojik destekle ampirik kemoterapi veya radyoterapi çoğu zaman yanlış değildir. Geç dönemde hücre parçalanması ve nekrozun histopatolojik tanımı imkansız hale getireceğinden dolayı olanak veren vakalarda ilk üç günde biyopsi almak suretiyle kesin tanı konulmaya çalışılmalıdır. VCS trombozu vakaların %50'sinde görülür. Özellikle tedaviye kötü cevap vakalarda VCS trombozunu akla getirmelidir. Komputeze tomografi veya kontrast tomografi ile tromboz saptanan vakalarda heparin ve warfarin ile antikoagülan tedavi önerilmektedir. Antikoagülan tedavi hastanın erken rahatlaması ve hastanede kalış süresini kısaltmasına rağmen, %10 vakada fatal intrakranial kanamaya yol açmasından dolayı toplam yaşam süresine bir katkısı gösterilememiştir. Fibrinolitik tedavinin kardiyak, pace-maker lead'leri, Swan.-Ganz kateterler, parenteral beslenme ve tedavi amaçlı takılan kalıcı santral venöz kateterlerin yol açtığı VCSS' da etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Trombolitik tedavi 46 hastalık bir seride katetere bağlı VCSS vakalarında %73 başarılı iken diğer nedenlerde % 20 başarı saptanmıştır. Bu seride ciddi bir kanama komplikasyonlarda bildirilmemiştir. Bir kısım vakada Balon Angioplasti ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Yukarıda önlemlerle palyasyon sağlanmayan vakalarda kaval stent yerleşimi faydalı olabilir. Bir çalışmada dirençli VCSS 18 vakanın 14'ünde tam veya tama yakın düzelleme gösterilmiştir. Uzun yaşam beklentisi olan cevapsız vakalarda cerrahi by-pass ile vaka takdimleri şeklinde başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.

2.2-KALP TAMPONADI

Kansere bağlı perikardiyal effüzyonlar kardiyak tamponadın en sık nedenidir (genellikle metastatik perikardiyal hastalıklardır, primer perikardiyal tümörlerde çok nadirdir). Perikard metastazı yapan

tümörler arasında akciğer ve meme kanseri %75 oranla başta gelir. Bunları GIS tümörleri, lösemi, NHL, HH, melanom ve sarkomlar izler. Perikardiyal tamponad ayrıca AIDS'e bağlı kaposi sarkomunda da görülür. Akut tamponad kronik konstrüktif perikardit ve mediatene uygulanan radyoterapiye de bağlı olabilir. Kanserli hastalarda perikardiyal sıvının nedenleri; (1)perikard metastazına (akciğer, meme Ca gibi..) sekonder venöz ve lenfatik obstrüksiyon; (2)primer perikard tümörü (mezotelyoma, sarkoma gibi..); (3)direk lokal tümör invazyonudur.Dispne, ortopne, göğüs ağrısı, öksürük yakınmaları ön plandadır. Tamponad semptomları altta yatan kardiyak fonksiyonların yanı sıra total sıvı hacmi ve sıvı birikim hızına bağlıdır. Tamamen asemptomatik olan vakalar yanı sıra nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, ses kısıklığı, hıçkırık, bulantı, karın ağrısı ve anksiyete, yakınmaları olabilir. Asemptomatik hastalarda,fizik muayene normal olabilir. Semptomatik hastalarda kalp sesleri zor işitilebilir, juguler venöz basınçta artma, arteriyel nabız basıncında artma, taşikardi, pulsus paradoksus tespit edilebilir.Tamponada bağlı fizik muayene bulguları vardır. Telekardiyografi, ekokardiyografi ve CT tanıda kullanılan yöntemlerdir. Perikardda sıvı saptanması acil tedavi endikasyonu değildir, ancak tamponad varsa acil bir durumdur. Hayat kurtarıcı tedavi perikardiyosentez veya cerrahi perikardiyotomi ile perikardiyumun acil dekompresyonudur. Hasta stabilize olduktan sonra kesin tedaviye başlanır (Perikardiyal skleroz, perikardiyektomi). Sistemik kemoterapi ile ilaca duyarlı tümörlerde kontrol sağlanır. Aşırı perikardiyal sıvı kalbin diastolde doluşunu engeller, başlangıçta taşikardi ve artmış kardiyak kontraktilete sonuçta kardiyak debide azalma ve hemodinamik bozulmaya yol açar. Hızlı gelişen vakalarda az miktarda bir sıvı (<200 ml) tamponada yol açabilirken yavaş gelişenlerde çok fazla sıvının (>2000 ml) birikmesi gerekir.

Tanıda; (1) Non-invaziv yöntemler: Toraks grafisinde kalp gölgesinde büyüme görülebilir, ancak normal bir kalp gölgesi tamponad olasılığını ekarte ettirmez. Diğer radyolojik bulgular, unilateral veya bilateral plevral effüzyon, subkarinal köşenin genişlemesi ve normal pulmoner vaskülarite artışı izlenebilir. EKG de sinüs taşikardisi, non-spesifik ST ve T dalgası değişiklikleri, QRS voltaj supresyonu ve elektriksel alternans görülebilir. Ekokardiyografi perikardiyal effüzyon ve tamponadı en doğru gösteren non-invaziv tanı yöntemidir. CT ve MR' da tanıda yardımcıdır ve perikard anatomisi hakkında detaylı bilgi verir. (2) İnvaziv yöntemler: Swan-Ganz ve sağ kalp kateterizasyonunda tamponad tanısı sağ atriyum, ventrikül ve pulmoner arterde eşitlenmiş diyastolik basınçların tespit edilmesi ile doğrulanır. İlave olarak sağ atriyal basıncın diyastol boyunca devam eden hızlı ve erken diyastolik yükselmesi kuvvetle tamponadı düşündürür. Malign perikardiyal effüzyonun kesin tanısı diyagnostik perikardiyosentez ile perikardiyal sıvı yada dokuda malign hücrelerin gösterilmesiyle konur. Perikardiyal sıvıdan kültürler (bakteri ve mikobakteri) ve mikrobiyolojik boyama (gram ve

asit'e rezistan boya) yapılmalıdır. Perikard sıvısı seröz veya hemorajik olabilir. Sitopatolojik çalışmalarla tanı konulamazsa, cerrahi eksploratif doku tanısı için gerekli olabilir.

Malign tamponadın tedavisi histolojik tipine, antineoplastik tedavinin etkinliğine, uygulanabilirliğine ve hastanın performans durumuna bağlıdır. Non-spesifik tedavi [Terapötik perikardiyosentez, Perikardiyodesis ve cerrahi] semptomların palyasyonu için etkili antineoplastik tedavinin yokluğunda yapılır. Terapötik perikardiyosentez hem tanı hemde tedavi için kullanılabilir. Yerleştirilen kateter perikardiyal alanda 3-5 gün kalır. Bu süre içinde infeksiyon gelişimini önlemek için IV antibiyotik verilmelidir. Tetrasiklinler veya bleomisin ile perikardiyal boşluğun sklerozisi (perikardiyodesis) yapılabilir. 25cc salin içinde 500 mg tetrasiklin 2-3 dk içinde veya 20 cc salin içinde 30 ü bleomisin kateter içinden verilir. Bu işlemin önemli bir komplikasyonu yoktur. Hastaların %75'inde bir aydan daha uzun süre rekürrensi önler. Cerrahi hem tanı hemde tedavi amacı yapılabilir; (a) Subxiphoid perikardiyotomi: torakotomi yapmadan perikardiyal boşluğun dışarı drenajını sağlar ve lokal anestezi altında yapılabilir. Bir çok merkez tarafından tercih edilen yöntem olup, rekürrens oranı %6-12 dir; (b) Perikardiyal pencere: torakotomi gerektirir ve perikard plevral boşluğa drene olur. Bu işlemin komplikasyon oranı düşüktür fakat rekürrens oranı perikardiyektomiden yüksektir: (c) Perikardiyektomi: bu işlemde perikardiyumun çoğu alınır. Rekürrens oranı çok düşüktür, ancak mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle seçilmiş hastalar dışında kullanımı sınırlıdır. Konstrüktif perikardite sekonder tamponad için seçilecek en iyi tedavi yöntemidir. Spesifik tedavi [Kemoterapi ve radyoterapi]: Esas amaç malignitenin tedavisi olup hemen başlanmalıdır. Kemoterapi ile tamponadın erken palyasyonu nadirdir. Lösemi, lenfoma ve meme Ca'da kullanılabilir. Radyoterapi radyosensitif tümörlerde özellikle tamponadın acil palyasyonu içinde faydalı olabilir^{10,11}.

2.3-MEDULLA SPİNALİS BASISI

Kanserin en korkulan komplikasyonlarından birisidir. Çoğunlukla ekstradural metastazlar (%95), daha az oranda da intradural metastazlarla ortaya çıkar. Akciğer, meme ve prostat Ca omurilik basılarının %50' sini oluştururlar. Multiple myelom, lenfomalar, melanom, renal tümörler ve primeri bilinmeyen kanserlerde sık olarak izlenir. En sık tutulum torakal bölgedir, ikinci sırada lumbosakral, üçüncü sırada servikal bölgedir¹². Başlangıçta vakaların %90'ında lokalize olan bölgede ağrı vardır. Daha ileri dönemde bacaklarda güçsüzlük, yürüme bozukluğu, parmaklarda uyuşukluk başlar. Motor ve his kaybı, otonomik disfonksiyona bağlı idrar retansiyonu veya inkontinans, kabızlık gelişebilir. Metastatik vertebra korpusu hassastır. Alt ekstremitede yüzeysel duyu kaybı, derin duyu kaybı varsa ataksi, derin tendon reflekslerinde artma, Babinsky işareti, glob vezikale saptanabilir. Nörolojik muayene ile bası düzeyi belirlenir. Direkt vertebra grafileri, MRI ve CT önemli tanı

yöntemleridir. Lokal ve radyasyona duyarlı tümörlerde (lenfoma, myelom, küçük hücreli Akciğer Ca, seminom Ewing sarkom gibi) primer tedavi radyoterapidir. Kortikosteroidler vazojenik ödemi azaltarak ve duyarlı tümörlerde lizis yaparak etkili olur. Ayrıca radyoterapiye bağlı gelişen ödemi azaltırlar. Cerrahi omurga bütünlüğünün bozulduğu, doku tanısının bilinmediği olgularda ve daha önce başarısız radyoterapi olgularında uygulanır. Kemoterapinin omurilik basısının lokal tedavisinde yeri yoktur. Kemoterapi duyarlı tümörlerde cerrahi ve radyoterapi uygulanamayacaksa kullanılabilir.

2.4-BEYİN METASTAZLARI-KİBAS

Kanserli hastaların %20-30'unda beyin metastazı gelişir. Akciğer ve meme kanseri, beyin metastazlarının en sık iki nedenidir. Kafa içindeki tümörün büyümesi sırasında basınç artışı acil bir sorun olmaktadır. Baş ağrısı, bulantı ve kusma başlıca belirtilerdir. Mental fonksiyon bozukluğu, nöbetler, letarji görülebilir. En korkulan komplikasyon herniasyondur. Nörolojik semptomlar geliştiğinde beyin metastazını ekarte etmek için en sık kullanılan yöntem kontrastlı BT'dir. MR daha özgül ancak daha pahalıdır. Herniasyona neden olabileceği için lomber ponksiyon yapılmamalıdır. Beyin ödemi azaltıp, kafa içi basıncını düşürmek için deksametazon günde 4 kez 4 mg. dozda başlanır. Herniasyon tehlikesi varsa kafanın 30° yükseltilmesi, hiperventilasyon ve serum osmolaritesinin artırılması yararlıdır.. Hiperventilasyon kafa içi basıncını en hızlı düşüren yöntemdir. Multipl beyin metastazları radyoterapi ile tedavi edilir. Tek metastatik lezyon varsa ve cerrahi girişim için uygun yerdeyse çıkarılmalıdır¹⁻³.

2.5-HİPERVİSKOZİTE

Kan viskozitesini etkileyen başlıca faktörler kan hücrelerinin sayısı, kan proteinleri, kan hücrelerinin şekil değiştirmeye dirençlerinin artmasıdır (ör: orak hücreli anemi). Polistemi, akut ve kronik lösemilerde blastik kriz, böbrek, akciğer kanserlerindeki lökoid reaksiyonlar; kan hücresi artışıyla birlikte hiperviskoziteye yol açar. Multipl myelom, waldenström makroglobülinemisi gibi hastalıklarda hiperviskozite protein artışına bağlıdır. Belirti ve bulgular: kanama diyatezi (paraproteinlerin fibrin polimerizasyonunu ve trombosit fonksiyonunu bozmasına bağlı), retinopati, nörolojik bozukluklar ve konjestif kalp yetmezliğidir. Altta yatan nedenin çözümü kalıcı tedavi sağlar. Palyatif yöntemler olarak hücre artışı varsa lökoferez, protein artışı varsa plazmaferez uygulanabilir^{2,3}.

3-Tedavi İlişkili Aciller

3.1-KEMOTERAPÖTİKLERİN DAMAR DIŞINA KAÇMASI

Vezikan kemoterapötik ajanların damar dışına kaçması (ekstra-vazasyon) lokal ağrı ve hassasiyetten doku

hasarı ve ağır nekroza kadar giden sonuçlara yol açabilir. İritan ilaçlar damar dışına kaçmaksızın da ağrı, flebit veya lokal hipersensivite reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Non vezikan ilaçlar ise damar dışına kaçtıklarında nadiren akut reaksiyonlara veya doku nekrozlarına yol açmaktadır. Tablo 4 de antineoplastik ilaçların sınıflaması gösterilmiştir. Ağır ekstra-vazasyon hasarları sadece ilacın direkt aktivitesi ile ilgili olmayıp aynı zamanda ilacın zayıf çözünürlüğü nedeni ile dokuda çökmesi sonucu oluşur. Literatürde vezikan entineoplastik ilaçların ekstra-vazasyonunun insidansı % 0.1-6.6 arasında bildirilmiştir. Bir çalışmada santral venöz katetere bağlı ekstra-vazasyon riski (% 0.9) ile periferik venöz kateterlerin ekstra-vazasyon riski arasında fark saptanamamıştır. Kemoterapötiklerin intravenöz kullanımları hakkında standardizasyon yoktur. Hematolog Oncologların çoğu periferik venöz yolla vezikan veya iritan ilaçları kullanmaktadır. İnfüzyon sırasında hastanın gözlenmesi herhangi bir ağrı hassasiyet şikayeti durumunda infüzyonun hızla durdurulması gerekmektedir. Vezikan ilaçlar eski damar yolundan kullanılmamalı lokal hasar ve kısmi tromboz riski nedeni ile dikkatli olunmalıdır¹³.

Tablo 4 İritan Kemoterapik İlaçlar

Sınıf	İlaçlar
Vezikan İlaçlar	Actinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, İdarubicin, Mechlorethamide, Mitomycin, Paclitaxel, Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine
İritan İlaçlar	Busulfan, Carmustine(BCNU), 2-Chlorodeoxyadenosine(2-CdA, Dacarbazine (DTIC), Docetaxel, Etoposide(VP-16), G-CSF ve GM-CSF, Mithramycin, Pentostatin, Streptozocin, Teniposide (VM-26)
Non-vezikan İlaçlar	Asparaginase, Azacytidine, Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin, Corticosteroids, Cyclophosphamide, Cytarabine(ara-C), Fludarabine, 5-Fluorouracil, Floxuridine (FUdR), Gemcitabine, İfosfamide, İnterleukin-2, İnterferons, İrinotecan, Methotrexate, Mitoxantrone, ThioguanineThiotepa, Topotecan

Yanlış yerleştirilmiş veya zedelenmiş santral venöz kateterlerden sızan vezikan ilaçlara bağlı mediastinitis rapor edilmiştir. Ekstra-vazasyondan şüphelenildiği zaman ilaç infüzyonu hemen durdurulmalı ekstremiteye çapraz turnike uygulandıktan sonra iğne çıkartılmadan aspire edilmeli ve çıkartılmalıdır. Doku hasarı ve ilerleyici ülserasyon ekstra-vazo olan ilaçların hücre nükleik asitlerine bağlanması sonucudur. Doksorubicin, daunorubicin aksinomisin ve mitomisin kronik ve ilerleyici ağır doku nekrozuna sebep olmaktadır. Lokal kızarıklık ağrı , hafif enflamasyon rahatsızlığıyla büyüyen skar dokusu ekstra-vazasyonun başlangıcından itibaren aylar süren

nekrotik ülserasyona yol açmaktadır. Nekrotik dokulardan hasarlı bölgeye devamlı ilaç geçişi olması nedeni ile yakın dokuları da etkileyen kronik ve ilerleyici nekroz (endositoliz) olmaktadır. Ekstravazasyondan aylar veya haftalar sonra bile nekrozu çevreleyen dokuda yüksek konsantrasyonda doksorubicin saptanabilmektedir. Doku lezyonu faysa, kas ve tendon ve kemiğe kadar ilerlemekte sonuçta kontraktür sinir lezyonları fonksiyon kaybı ve kozaljiye yol açmaktadır. İmmün-kompromize hastalarda ekstra-vazo lezyon bölgesinden kaynaklanan enfeksiyonların da sıklığı artmıştır.

Antraksilinlerin ekstra-vazasyonunun tedavisinde lokal kortikosteroid enjeksiyonların granülosit makrofaj kolonistimülatif faktör (GM-CSF), bikarbonaz, sodyum tiosülfat, topikal dimetil sülfoksik ve alfa tekoferol önerilmekle birlikte hiç birisinin klinik etkinliği tam olarak gösterilememiştir. Deneysel olarak Oksomorfolinil radikal dimerleri antrasiklinleri ve mitomisinini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu birleşiklerin lokal enjeksiyonundan sonra ülser büyüklüğünde % 80 azalma ve belirgin yara iyileşmesi hayvan modelinde gösterilmiştir ancak klinik tecrübe yoktur. Vezikan antitümör, antibiyotik ilaçların ekstra-vazasyon tedavisinde önerilecek en iyi tedavi ilk 24 saat içerisinde hastanın tolere edebileceği kadar olay bölgesini buz kalıpları uygulamak suretiyle soğuk tutmak ve ekstremitenin yükseltilmesidir. Histolik kontrollerle karşılaştırıldığında bu erken müdahale progresif ülser görülme oranını %50'den %11'e düşürmüştür. Progresif ağrı şişme ve ülserasyonun ilk 48 saatte oluştuğu yüksek volümlü ekstra-vazasyon durumlarında acil plastik cerrahi konsültasyonu ve ülserasyon ve morbiliteyi en aza indirecek düzeyde antrasiklinin ekstra-vaze olduğu dokuların agresif debritleme gerekmektedir. Eğer çıkarılan bölgeye graft uygulanacaksa tüm nekrotik dokular ve sağlam görünen komşu alanların da çıkartılması esastır. Ultraviyole ışığı veya florasan boyaların enjeksiyonu canlı olmayan dokunun ve ilaç ekstra-vazasyonunun büyümesini azalttığı rapor edilmiştir. Meklorektamin (mustargen) ekstra-vazasyonu durumunda ağır doku nekrozuna yol açan potent bir vezikandır. Antrasiklinlerin tersine doku nekrozu kronik ve ilerleyici değildir. Tedavisinde 0,17m izotonik sodyum tiosülfatın 5-6ml tekrarlayan lokal enjeksiyonları ve lokal buz uygulaması önerilmektedir. Hücresel nükleoproteinlere bağlanmayan vezikanların yol açtığı lezyonlar ağır ve ilerleyici değildir. Vinca alkalitleri de antrasiklinlerden daha hafif bir doku hasarına yol açmaktadır. Bu durumda erkenden sıcak kompres uygulanması ve ekstra-vaze olan vincanın dokuda dağılıp konsantrasyonunu azaltmak için 150-200 lokal hiyalüronidas (Wydase) uygulaması önerilmektedir. Hiyalüronidas aynı şekilde Taksanların ekstra-vazasyonlarının tedavisinde de önerilmektedir. Bu ajanlarda (Vinca ve Taksanlar) oluşan ekstra-vazasyonun kortikosteroid ve soğuk komprese tedavisi doku hasarını artırdığı gösterilmiştir.

3.2-SİTOKİN SALINIM SENDROMU

Son yıllarda kanser tedavisinde kullanılan çok sayıda yeni ilaç ve monoklonal antikolar daha önce gözlenmeyen yan etkileri de birlikte getirmiştir. Özellikle monoklonal antikolar hücre salınımını artırmak suretiyle kan basıncı vasküler integrasyon ve myokard, akciğer karaciğerden böbrek fonksiyonları üzerine yan etkiler çıkarmıştır. Anti CD3 (OKT3) T hücreleri üzerine agonist ve antagonist etkileri olan bir monoklonal antikordur ve ateş, nefes darlığı, hiper tansiyona yol açan sitokin salınımlarına sebep olmaktadır. Anti CD3 TNF-Alfa, İnterferon- gama, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 gibi sitokinlerin salınımını artırmaktadır. Kronik lenfositik lösemi ve non-hodgkin lenfomaların tedavisinde kullanılan Anti CD20 (Ritüximab)'ın yol açtığı hayatı tehdit eden sitokin fırtınaları rapor edilmiştir. Anti CD20 tedavisi başlamadan önce KLL ve lenfomalı hastalarda ağır sitokin salınımı kemoterapi veya siteroidlerle tedavi sonucu azaltılabilmektedir. Sitokin salınım (fırtınası) sendromu saptanan vakalar intravenöz sıvı, vazoreaktif ilaçlar yüksek doz kortikosteroid ve gerekli vakalarda ventilatör desteği ile tedavi edilmektedir¹⁻⁴.

3.3-ANAFİLAKSİ VE KAPİLLER KAÇIŞ SENDROMU

İnterlökin 2 (IL-2) bazı sistemik tedaviler -özellikle yüksek dozda intravenöz kullanıldığında-ağır hipotansiyona yol açabilmektedir. Sonuçta azalmış sistemik vasküler direnç ve intravasküler volümün damar dışına kaçması sonucu hipotansiyon (hastaların %70'inde) gelişmekte hipotansiyonun ağırlığına göre %3 vaka kaybedilmektedir. Semptomatik vakaların intravenöz sıvı ve feninefrin desteğinde yoğun bakım ünitelerinde yakın takip ve tedavisi gerekmektedir^{4,13}.

3.4-HEMORAJİK SİSTİT

Renal yolla atılan bir kısım kemoterapötik ilaçların toksik metabolikleri böbrek ve mesanede hasara yol açmaktadır. Siklofosamid ve ifosfamid metabolizmasının renal itrah ürünü olan acroleine bağlı mesane kanaması oldukça sıktır. İdrar autputu düşük olan hastalarda acroleine konsantrasyonu daha yoğun olduğundan dolayı ilaca mağruz kalan mukoza hasarı da daha belirgin olmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaların iyi hidrate edilmesi ve tedavi süresince sitoprotektif bir ajan olan mesnanın kullanılması gerekmektedir. Mesanenin üç yollu kateterlerle yıkanması acroleine artıklarının mukoza hasarını azalttığı bildirilmektedir. Ağır vakalarda mesane içine formaldehid infüzyonu çok nadir vakalarda sistesitomi gerekmektedir.

3.5-TEDAVİYE BAĞLI ANİ ÖLÜM

Kanser hastalarında beklenmedik ani ölüm sebeplerinden birisi de kullanılan kemoterapötiklerin ve radyoterapinin sonucu olmaktadır. Antraksilinler başta olmak üzere çok sayıda kemoterapötik ilaç kardiyotoksik etkiye sahiptir. Doxorubicin, Daunorubicine, Idarubicine bir dereceye kadar Mitoxantrone ve mitomisin de kalp hücre hasarı ve

kardiyomyopatiye yol açmaktadır. Yüksek doz siklofosamid akut kardiyomyopati, perikardial effüzyon, ventriküler aritmi ve ani ölüme yol açmaktadır. Cisplatin, 5 FU, Taksanlara bağlı kardiovasküler ani ölüm rapor edilmiştir. İlaça bağlı kardiyak ani ölüm için belirtilen risk faktörleri ileri yaş anormal ventrikül fonksiyonları ve konjestif kalp yetmezliği, myokard enfaktüsü ve kronik hipertansiyon öyküsüdür. Bir çalışmada doksorubisin alan hastaların %1'inde ani ölüm rapor edilmiştir. Antraksiline bağlı akut perikarditis-myokarditis sendromu tarif edilmiştir. Ateş, akut pankardit ve hızlı gelişen konjestif kalp yetmezliği ile karakterize öldürücü bir semptomdur. Çoğu vakada kümülatif antraksilin dozunun aşıldığı belirtilmektedir. Radyoterapide direk perikart üzerine etkisi ile perikarit, perikardiofibrozis, perikart efüzyonu ve kimi vakada tamponata yol açmaktadır. Perikarditis radyoterapi tedavisinden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Erken dönemde EKG değişiklikleri aritmi ve distritmine rapor edilmiştir.

3.5-HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ

Heparine bağlı trombositopeni (HBT) özellikle terapötik dozda ve domuz kaynaklı heparin kullananlarda (% 5-15) profilaktik dozda ve sığır kaynaklı heparin kullanımından daha sık görülür. Genellikle ağır trombositopeniye eşlik eden tromboz vakaların % 0,4'ünde görülür. HBT tedaviye başladıktan sonra genellikle 3-15 gün (ortanca 10 gün) arasında görülür. Ancak özellikle son 3 ay içerisinde heparin kullananlarda bu süre birkaç saat kadar kısa olabilir. Heparin tedavisi kesildikten sonra trombositopeninin düzelmesi 4-5 gün sürmektedir.

Trombositopeni immünolojik kaynaklı bir hastalıktır. Heparin molekülleri (4000 MW'den daha büyük) olan PF-4'e bağlanır ve HBT'ye yol açan antikorların bağlandığı kompleks oluşur. Trombositlerin aktivasyonu sonucu oluşan trombin sonuçta trombozise yol açar. Tanı genellikle klinik olmakla birlikte ya trombosit aktivasyonunun gösterilmesi veya PF-4'e karşı oluşan antikorların saptanması ile tanının doğrulanması gerekir. Hastalığın önlenmesinde heparin tedavisinin süresinin kısaltılması önemlidir. Uzun süreli antikoagülasyon gereken hastalarda heparin tedavisine erken oral antikoagülan eklenmesi ile heparin süresinin azaltılması önerilmektedir. Trombosit sayısının günlük izlenmesi hastaların trombozdan önce saptanmasında önemlidir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (veya heparinoidlerin) HBT'ye daha az yol açtığı da görülmüştür.

Warfarin tedavisi trombotik atağı uyurabileceğinden dolayı trombosit sayısı 100.000/µL üzerine çıkana kadar beklenmelidir. Halen HBT onaylanmış üç antikoagülan (lepirudin, argatroban ve danaparoid) tromboza yol açmaksızın kullanılmaktadır. Trombosit sayısı normale dönünceye kadar alternatif antikoagülan ajanlarla tedaviye devam edilmelidir.

Tablo5: Heparine Bağlı Trombositopenin Tedavisi

- 1.Heparin tedavisi sırasında günlük trombosit takibi
- 2.Akut trombositopeninin diğer sebeplerini dışla (diğer ilaçlar, sepsis, DIC, yalancı trombositopeni)
- 3.Trombotik komplikasyonları değerlendir (iliofemoral arter darlığı, serebral infarktüs ve myokard infarktüsü en yaygın nedenlerdir diğerleri arteriyel ve venöz trombozlar daha azdır).
4. Trombosit transfüzyonları yapma (tromboz riskini artırmaktadır).
- 5.Trombosit sayısı 100000 /uL altında heparini kes.
- 6.Trombosit sayısı normale dönünceye kadar alternatif antikoagülanlar verilecek (eğer uzun süreli antikoagülasyon gerekiyor ise oral antikoagülan* kullan)

Antikoagülan :Doz/takip

Lepirudin : 0,4mg /kg IV. bolus takiben 15 mg /kg /saat. aPTT normalin 1,5-2,5 katı olacak şekilde doz ayarla.

Danaparoid (heparinoid): 2250 ünite IV. Bolus takiben 400 ünite /saat, ilk 4 saatte; 300 ünite /saat, sonraki 4 saatte uygulanır. 150-250 ünite /saat devam edilir. Antifaktör Xa aktivitesi ile takip edilir (eğer imkan varsa), antifaktör Xa aktivitesi 0,5-0,8 olacak şekilde devam edilir.

Argatroban : 2µg /kg/dakika, aPTT normalin 1,5-3 katı olacak şekilde doz ayarla (100 saniyeden küçük olmayacak)

Bivalirudin : 0,2mg /kg /saat, aPTT normalin 2 katı olacak şekilde doz ayarla.

* HBT ve DVT'li hastalarda trombosit sayısı >100.000 olana dek warfarin verilmez. HBT şüpheli öyküsü olan hastalarda antikoagülan tedavi gerekirse heparine bağlı antikorları (platelet aktivasyon assay veya antijen assay) negatif ise kısa dönemli heparin tedavisi (yakın ve dikkatli takip ile) uygulanabilir.

4-Kan İlişkili Aciller

4.1-KEMİK İLİĞİNİN BASKILANMASI

Kemik iliği aktivitesinin baskılanması anemi, trombositopeni ve nötropeniye sebep olur. Bu semptomların etiyojolojiye bakılmaksızın destek tedavisi zorunludur. Destek tedavisi immün yetmezlikli hemato-onkolojik maligniteli hastalarda sıklıkla kan komponentlerinin replasmanına dayanır.

4.2-ANEMİ

Akut Hemolitik Anemi: Sıcak antikorlar ile oluşan akut otoimmün hemolitik anemi (acute autoimmune hemolytic anemia [AIHA]), kronik lenfositik lösemi, non Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar ve nadiren solid tümörlere eşlik etmektedir. Sıcak tip AIHA fludarabin fosfat kemoterapisine de eşlik edebilmektedir. Soğuk antikorlara karşı oluşan AIHA altta yatan lenfomalar veya waldenström's makroglobulinemisi sonucu oluşabilmektedir¹⁴.

Klinik bulgular ve hikaye AIHA'nın tipi hakkında sıklıkla bilgi verebilmektedir. Nadiren akut başlangıçlı sıklıkla sinsi bir kompanse hemoliz; hafifden çok ağıra kadar gelişen anemi semptomları soğuk tip bir AIHA'da izlenirken sarılık ve splenomegali sıklıkla görülmez. Sıcak tip AIHA da ise başlangıç sıklıkla ani başlangıçtan itibaren ağır anemi, sarılık ve splenomegali ile karakterizedir.

Her iki tip AIHA'nın laboratuvar incelemesinde hemolizin göstergesi olan indirekt bilirubin, LDH ve retikülosit artışı izlenir. Sıcak tip AIHA da sıklıkla immünglobuline karşı, soğuk AIHA da ise komplemana karşı antikorlar sonucu direkt antiglobulin testi pozitifdir. Sıcak tip AIHA da periferik yaymada sferositler soğuk tip AIHA da ise eritrosit aglutinasyonu izlenmektedir.

Sıcak AIHA da 1-2 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi başlanmalı cevaba göre 2-3 hafta içerisinde azaltılmalı steroid tedavisine cevapsız ise intravenöz gama-globulin ve bir kısım vakada splenektomi düşünülmelidir. Soğuk tip AIHA da steroidin yararı çoğunlukla sınırlıdır. Hastaların soğuğa maruz kalmasından sakınılmalı, kan ürünleri infüzyondan önce mutlaka ısıtılmalıdır. Altta yatan lenfoproliferatif hastalığın yol açtığı yüksek IgM antikorları düzeyi de alkilleyici ajanlarla azaltılmalıdır. Ağır vakalarda plazmaferez tedavisi hayat kurtarıcıdır. Her iki tip AIHA da ağır anemi varsa hayatı tehdit eden hemolitik atak riskini arttıracığından dolayı transfüzyonlar kısıtlanmalı (özellikle soğuk tip AIHA da; bir dereye kadar da sıcak tip AIHA da antikorlar cross-match tayininde karışıklığı yol açmaktadır).

4.3-TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni tümörün direkt olarak kemik iliği infiltrasyonu veya kemoterapi ve radyoterapinin yol açtığı kemik iliği toksisitesi sonucu izlenmektedir. Dalakta splenik sekestrasyona yol açan hipersplenizm, trombosit spesifik alloantikorlar, yaygın damar içi pıhtılaşması, trombotik trombositopenik purpura ve heparine bağlı

trombositopeni de trombositopenik kanamalara yol açan diğer nedenlerdir Trombosit sayısı $10 \times 10^9/lt$ 'den daha düşük olmayan hastalarda hayatı tehdit eden kanama riski genellikle olmamakla birlikte peteşi, purpura ve ekimotik lezyonlar daha yüksek trombosit düzeylerinde dahi izlenebilmektedir (Tablo6). Kalitatif trombosit fonksiyon bozukluklarına yol açan ilaç tedavisi, üremi, disproteinemi ve myelodisplazide normal veya yüksek trombosit sayısına rağmen kanama problemi görülebilmektedir. Trombositopenik kanamanın tedavi stratejisi Tablo7 gösterilmiştir.

Tablo6 Önemli Kanama Sebepleri

1 Trombositopeniler

- a: Üretim Defekti: kemik iliği infiltrasyonu veya baskılanması (lösemi, lenfoma, diğer solid tm veya kemoterapötik ilaçlar)
- b: Artmış Yıkım: TTP,ITP, YDP, sepsis
- c: Trombosit Sekestrasyonu

2 Koagülopatiler

- a: YDP: enfeksiyon, AML-M3 vs
- b: Koagülasyon Faktörlerini Üretiminde Azalma: karaciğer infiltrasyonu veya disfonksiyonu, vitamin K eksikliği, L –Asparaginas tedavisi (AT III'de azalma sonucu tromboz)
- c: Kazanılmış vWH: Willm's tümöründe vs

3 Mekanik ve Vasküler Faktörler

- a: Kan damarlarının tümöral erozyonu
- b: Kan damarlarının enfektif ajanlar (örn: aspergillus) tarafında erozyonu
- c: Santral venöz kateterlere bağlı komplikasyonlar

4.4-KOAGÜLOPATİ VE AKUT KANAMALAR

Kanser tedavisi yapılan hastalarda çok sayıda hayatı tehdit eden kanamalara maruz kalmaktadırlar. Bunların bir kısmı Tablo6 da gösterilmiştir. Vakaların çoğunda kanamalar uygun trombosit transfüzyonları veya koagülasyon faktörlerinin (taze donmuş plazma ve kriopresipitat ile) yerine konması ile birlikte kontrol edilebilmektedir. Tablo7'da kanamanın tedavisinde kullanılan yaklaşımlar gösterilmiştir

Özellikle yüksek beyaz küre sayısına sahip çoğu akut lösemi tiplerinde indüksiyon tedavisinin başlangıcında koagülopatiyeye rastlanır. ALL vakalarının %3'ünde görülmesine karşın bu oran AML vakalarında %13-17 dir. Özellikle AML-M3-M4-M5'de daha belirgindir. M3 variant akut promyelositik lösemide (APL) kemoterapiden hemen sonra veya hastanın geldiği sırada hayatı tehdit eden kanamalar izlenebilir. Bu vakalardaki YDP nin myeloblastik granüllerden tromboplastin ve diğer prokoagülan doku faktörlerinin salınması, plazminojen aktivatör salınımı sonucu veya

Tablo 7 : Ağır Kanamaların Tedavisi

Ürün	Doz	Uygulama
Trombositler	*Çocuklarda 10-15 ml/kg'a random trombosit ürünü (10kgvücut ağırlığı/1 ünite trombosit süspansiyonu trombosit sayısını30- 50x10 ⁹ L artırmaktadır.)	*Trombosit sayısı ≤10x10 ⁹ /lt *Aferez ile elde edilen 250ml'lik plazma içinde yaklaşık 3x10 ¹¹ trombosit bulunur ve yaklaşık 5ml/kg dozunda kullanılır.
Taze Donmuş Plazma	10-15ml/kg iv.i	Prokoagülan proteinlerin replasmanı
Kriyopresipitat	10ml/kg i.v.i	Yüksek konsantrasyonda fibrinojen ve faktör VIII içerir. Fibrinojen düzeyi düşük olan vakalarda seçilmelidir
Vitamin -K	4 hafta -1 yıl 300mcg/kg 1-4 yaş 3mg 5-12 yaş 5 mg 12 yaşın üzeri 10 mg (15 dakikadan uzun, yavaş infüzyon önerilir)	Vitamin K eksikliği bulunan çocuklarda veya karaciğer bozukluklarına bağlı kanamaların tedavisinde önemli rol oynar. Acil durumlarda intavenöz uygulamadan 3-6 saat sonra etkisi başlar.

* 1 ünite trombosit 50 ml plazma içinde torbası 5x10¹⁰çerir.

endotel kaynaklı IL-1 ve diğer proteazların salınımı sonucu ortaya çıkan aşırı fibrinolizis sorumlu tutulmaktadır. APL vakalarında indüksiyon sırasında ortaya çıkan en önemli ölüm nedeni koagülopatilerdir. Son yıllarda malign myeloid hücrelerin olgun nötrofillere dönüşümünü sağlayan all-trans retinoik asit (ATRA) sayesinde koagülopati ve indüksiyona bağlı ölüm büyük oranda düzeltilmiştir. ATRA APL'li hastalarda kanamanın şiddetini azaltmasına ve YDP'nin ortadan kaldırılmasına katkıda bulursa da hastaların tedavilerinin konvansiyonel kemoterapötiklerle tamamlanması gerekmektedir. Ancak yeni yaklaşımda hayatı tehdit eden en önemli yan etki ateş, solunum yetmezliği, kilo kazanımı ve baş ağrısı ile seyreden kapiller kaçış (ATRA sendromu) sendromudur. Tüm yeni tanı konulan akut lösemilerde koagülasyon testleri ve bozuklukları saptanmalı AML-M3-M4-M5 gibi koagülopati eğilimi gösteren lösemilerde taze donmuş plazma ve kriopresipitat yanında trombosit sayısı <30-40x10⁹/L olan vakalarda trombosit replasmanı yapılmalıdır.

4.5YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI

Etiyolojisi, patofizyolojisi ve klinik belirtileri oldukça değişken olan tüketim koagülopatisidir. Asemptomatik vakalardan birçok yerden cilt ve mukoz membran kanamaları gösteren klinik tablo tipiktir. YDP bir hastalık değil, bir komplikasyondur. Ekstravasküler doku hasarı, tümör hücre nekrozu, endotel hasarı gibi doku faktörü salınımına yol açan durumlarda ve yılan zehiri, tripsin gibi kimyasal maddelerin dolaşıma katılması durumunda YDP gelişebilmektedir. Prostat kanseri ve AML-M3 başta olmak üzere birçok tümör YDP nedeni olabilir. Özellikle müsin salgılayan GIS tümörleri ve akciğer kanserleri, müsin yapısında olan sialik asidin faktör X'un doğrudan aktivasyonunda oynadığı rol nedeniyle önemli YDP nedenleri arasındadırlar. Kanser hücrelerinden salınan koagülasyonu başlatan maddeler: (1)doku faktörü; (2)faktör X aktivatörleri; (3)tripsin;

(4)plazminojen aktivatörleri; (5)monosit ve makrofajların doku faktörü salgılamak üzere aktivasyonudur. Klinik belirtileri çok değişkendir. Kanama, organ disfonksiyonu, trombozis tek başına veya birlikte görülebilir. Kronik YDP koagülasyon ve fibrinolitik sistemin düşük dereceli bir aktivasyonu sonucu, klinik belirti vermeyen, anormal laboratuvar bulguların saptandığı şeklidir. Hipofibrinojenemi ve trombositopeni görülmeyen bu tip YDP kompanse tip olarak bilinir ve kanserli hastalarda çok sıktır. Kompansasyonun aşırı olduğu ve tromboembolik olayların tabloyu belirlediği şekil Trousseau sendromu olarak bilinir ve dolaşıcı yüzeyel ve derin tromboemboliler, non bakteriyel trombotik endokardit, arteriyel embolilerle karakterlidir. Adenokarsinomlarda kronik YDP'e çok rastlanır.YDP vakalarında periferik yaymada parçalı eritrositler (şistosit, burr-cell, helmet hücreler, mikrosferositler) görülebilir. Protrombin zamanında (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama; fibrin yıkım ürünlerinde (fibrin monomerleri, fibrinopeptid-A) artma ve fibrinojenin azalması ve trombin zamanında uzama tipiktir. Euglobulinlizis zamanı normaldir. Trombositopeni tüketime bağlıdır. Tedavide temel yaklaşım prokoagülan maddelerin ve plazminojen aktivatörlerinin ortadan kaldırılmasına yönelik olarak altta yatan hastalığın tedavisidir (AML-M3de ATRA tedavisi). Hipovolemi, şok, hipoksi kontrol edilmeye çalışılır. Yerine koyma tedavisi ile trombosit ve koagülasyon faktörlerinin düzeyi arttırılmıyorsa ve purpura fulminans tablosu ile dermal nekroz, akral iskemi ve tromboemboli şeklinde ciddi fibrin birikimi belirtileri varsa heparin başlanabilir. Fibrinolizis varsa fibrinoliz inhibitörü EACA (Epsilon amino kaproik asit) kullanılabilir. Taze donmuş plazma ve trombosit ile kayıpların yerine konması ve aşkar trombotik problemlerin varlığında heparin tedavi esaslarını oluşturur. Son yıllarda YDP sırasında tüketilen Antitrombin ve Protein C'nin yerine konmasının faydaları rapor edilmiştir.

4.6-PRİMER FİBRİNOLİZİS

Plazminin (fibrinolitik bir enzim) aşırı aktivasyonu ve fibrinojenin dolaşımında yıkımı söz konusudur. Ortama fazla miktar fibrin yıkım ürünü çıkar ve kanamalara neden olur. YDP patogeneğinde plazminojen aktivatörlerinin kana geçişinde artma ,plazminojen aktivatörlerinin kandan temizlenmesinde bozukluk ve proteolitik enzim salgılanması (akut kc atrofisi, akc, protat ve pankreas operasyonları sonrası) sorumludur.

YDP dan farklı olarak; (1)trombosit sayısı normaldir; (2)fibrin monomerleri artmamıştır. (3) euglobulin lizis zamanı kısadır; (4)fibrin yıkım ürünleri çok artmıştır. Antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asit veya epsilon amino kaproik asit) ve fibrinolizis inhibitörleri (plazminojen proaktivatör inhibitörü; plazminojenin plazmine dönüşümünü engellerler) verilir¹³.

4.7-MİKROANJİOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ

Kapiller ve arteiollerdeki platelet ve fibrin demetlerinden oluşan mikrotrombuslarla karşılaştıklarında parçalanmış eritrositlerle karakterize bir grup hastalıktır. Küçük damarlarda platelet-fibrin pıhtısı temel patolojik mekanizma olduğu için bu grup hastalıkla trombotik mikroanjipatiler olarak ta adlandırılır. Arteriolar mikrotrombus YDP'de görüldüğü gibi koagülasyon sisteminin aktivasyonu veya TTP'de olduğu gibi çok büyük vWF multimerlerinin salınması ile uyarılan platelet agregasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. İlave olarak antineoplastik, immunsupresif ilaçlar ve bakteriyel toksinler mikrotrombus oluşumuna yol açan vasküler endotel hücre zedelenmesini uyarabilir. Mikroanjipatik olayın ve sebebinin tespit edilmesi ve acil ve uygun tedavi ile hemolitik olay ve end organ yetmezliği düzelebilmektedir¹⁴

Febril Nötropeni'de Önemli Tanımlar

Nötropeni: Kanserli hastalarda granülosit sayısının periferik kandaki mutlak değerinin $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altında olması nötropeni olarak kabul edilir. Pratik olarak nötrofil sayısı $0.5-1 \times 10^9/L$ arasında olup kemoterapiye bağlı olarak 24-48 saat içerisinde $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi beklenenler de nötropenik olarak kabul edilmektedirler.

Nötropenik ateş: Nötropenik ateş tanısı için ilaç veya kan ve kan ürünlerine bağlı olmayan ateş olması gerekir. Nötropenik ateş için üç farklı organizasyonun kriterleri aşağıda sunulmuştur:

Infectious Disease Society of America kriterleri: Oral ateşin tek ölçümde $38.3^\circ C$ veya üzerinde bulunması veya, bir saat süreyle $38^\circ C$ veya üzerinde seyretmesi.

European Organization for Research and Treatment of Cancer kriterleri: Aksiller ateşin bir kez $38.5^\circ C$ veya üzeri bulunması veya, 12 saatlik sürede en az üç kere $38^\circ C$ üzeri ateş tespit edilmesi.

Immunocompromised Host Society kriterleri: Oral veya aksiler ateşin bir kez $38.5^\circ C$ üzeri bulunması veya, 12 saatlik süre zarfında iki veya daha fazla sayıda $38^\circ C$ üzeri ölçüm tespit edilmesi.

4.9-NÖTROPENİ VE NÖTROPENİK ATEŞ

Febril nötropeni (ateş $>38,3^\circ C$, mutlak nötrofil sayısı $\leq 0,5 \times 10^9/l$) modern kemoterapini en sık rastlanan ve en önemli komplikasyonlarından biridir. Ateş ve nötropeni en sık görülen ve yaşamı tehdit eden onkolojik acil sorundur. Pizzo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada toplam 1001 febril atakta, bakteriyemisi olan hastaların muayenesinde %55 hastada ateş dışında fizik muayene bulgusu yoktu. Bu nedenle febril nötropenin (FEN) ilk bulgusu genellikle ateştir demek hatalı olmaz. Nötropenik hastada ateş yükseldiğinde bunun nedeni %80 olasılıkla enfeksiyondur. İnfeksiyon dışında ateş nedeni; ilaç, transfüzyon ve primer hastalığa bağlı olabilir. Kanserli hastalarda enfeksiyonların %80'den fazlası endojen floradan kaynaklanır. Fakat hastaneye yatırılan hastaların yarısında endojen flora kolonizasyon ile değişmektedir. Normal aerob gram (+) flora azalmakta, orofarinks ve dışkıları gram (-) bakterilerle kolonize olmaktadır. En sık rastlanan mikroorganizmalar, gram (-) basiller, gram (+) koklar ve candida albicans'tır. Önceki yıllarda kanser tedavisi gören hastalardaki febril nötropenik ataklarda gram negatif bakteriler izlenmekte iken son yıllarda

staphylococcus aerous, staphylococcus epidermidis ve streptococcus viridans gibi gram pozitif mikroorganizmalar ön plana çıkmıştır. Febril nötropenik hastaların başlangıç değerlendirmesi mutlaka minimum 2 veya daha fazla kan kültürü, akciğer grafisi, idrar tahlili, idrar kültürü ve semptomatik vakalarda boğaz ve dışkı kültürü şüpheli lezyonlarda cilt biyopsisi-aspirasyonu içermelidir. Plevral, peritoneal ve spinal sıvıların gerekli durumlarda muayenesi de yapılmalıdır. Hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik tedavinin mutlaka bir beta-laktam antibiyotik ile başlanması gerekli durumlarda tedaviye bir glikopeptid antibiyotik ve amphoteresin -B'nin eklenmesi gerekir. Kemoterapi protokolünde platin grubu ilaçların olması durumunda, platin grubu ilaçlar gibi ağır nefrotoksik potansiyel taşıyan veya renal patoloji olan hastalarda aminoglikozidin tedaviye eklenmesinden sakınılmalıdır. Febril nötropenili hastalarda mutlak nötrofil sayısı 3 ardışık günde $\leq 0,5 \times 10^9/l$ olana kadar ve ateş kaybolana kadar tedaviye devam edilmelidir. Düşük riskli bir kısım solid tümörlü hastalarda izlenen febril nötropeni ayaktan veya yataklı servislerde oral antibiyotiklerle kontrol edilebilmektedir¹⁵

HİPERLÖKOSİTOZ

Lökosit sayısının $100 \times 10^9/\text{lt}$ 'den daha büyük olması durumunda hiperlökositozdan söz edilir. Özellikle çocukluk çağı lösemilerinin %5-20 sinde rapor edilen hiperlökositoz ALL ve AML'de sıklıkla rastlanmaktadır. Hiperlökositosa bağlı artmış mortalite ve morbiditenin bir kısmı tümör lizis sendromuna bağlı akut metabolik komplikasyonlarla ilişkili olmakla birlikte hiperlökositozun bizzat kendisi intraserebral ve pulmoner dolaşımında staza yol açmak suretiyle hayatı tehdit etmektedir.

Hiperlökositoz; artmış hiperviskozite sonucu dolaşımın yavaşlaması ve küçük damarları beyaz kürelerin tıkanması ile iskemi ve kanamalara yol açmaktadır. Hiperlökositozun klinik özellikleri çoğunlukla etkilediği sisteme bağlıdır. Pulmoner lökositaz başlangıçta dispne, takipne ve oksijen saturasyonunda azalmaya yol açarken ilerlemiş vakalarda solunum yetersizliği ve ölüme neden olur. Akciğer grafileri beklenmedik şekilde normal veya diffüz interstisyel infiltratlar görülebilir. İntraserebral staz durumunda hafif bir baş ağrısı veya davranış değişikliklerinden papil ödeme yol açan nöbet ve inmelere fundoskopik olarak saptanan retinal damar değişikliklerine yol açmaktadır. Özellikle AML'li vakalarda koagülopatinin yol açtığı parankimal kanamalar (özellikle intrakranial) izlenmektedir. Bu komplikasyon çok yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Renal, ve kardiyak yetmezlik priapizm veya parmaklarda ve ekstremitelerde akut iskemik değişikliklere yol açtığı rapor edilmiştir.

Hiperlökositozun tedavisi başlangıçta tümör lizis sendromunun ko-morbiliteyi artırmasını önlemek için hızlı sıvı replasmanı yapılmasıdır. Klinisyen; beyaz küredeki hızlı düşmeye yol açacak kemoterapi uygulamasının faydaları ile hayatı tehdit eden tümör lizis sendromunun risklerini göz önüne almalıdır. Bazade ve arkadaşları beyaz küre sayısı $100 \times 10^9/\text{lt}$ 'den fazla olan lösemili hastalarda sıvı yüklenmesi, idrarın alkalileştirilmesi ve allopurinol eklenmesi suretiyle median 36 saat içerisinde beyaz küre sayısını kontrollü bir şekilde azaltabileceğini göstermişlerdir. Kanama riskini arttıracığından dolayı koagülasyon bozuklukları ve trombositopeninin de düzeltilmesi önemlidir. Kan vizkozitesini arttıracığından dolayı kan replasmanı ve diüretiklerin kullanılmasından erken dönemde sakınılmalıdır. Çoğu vakada uygun kemoterapötiklerin başlanması beyaz küre sayısını 48 saat içerisinde azaltmaya başlamasına rağmen ağır semptomatik vakalarda erken ve geçici bir beyaz küre düşüklüğü sağlayacak olan lökoferez ve Exchange transfüzyonları da düşünülmelidir. Bunin ve arkadaşları exchange transfüzyon yapılan 12, lökoferez yapılan 23 çocuk üzerinde yapılan çalışmada her iki işlemin de eşit düzeyde etkili (periferik lökositozda median %60 azalma) ve emniyetli yaklaşım olduğunu göstermelerine rağmen intraserebral ve pulmoner komplikasyonlar üzerine olan etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur^{4,13,14}.

KAYNAKLAR

1. **Lichter AS, et al**, Problems common to cancer and its therapy. In: Abeloff MD, Armitage JO, eds. Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995:355-599
2. **Krecker E, Muggia F**. Oncologic emergencies. In: Brain MP, Carbone PP, eds. Current therapy in hematology-oncology. St Louis: Mosby, 1995:600-1
3. **Fox K**. Oncologic emergencies. In: Macdonald J, Haller D, Mayer R, eds. Manual of oncologic therapeutics. Philadelphia: Lippincott, 1995:347-77
4. **Malcolm L, Bridgen MD**. Hematologic and Oncologic Emergencies; Doing the most good in the least time. Postgraduate Medicine Vol 109 (3) 2001
5. **Schilsky RL**. Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy. Semin Oncol 1982;9(1):75-83
6. **Chisholm MA, Mulloy AL, Taylor AT**. Acute management of cancer-related hypercalcemia. Ann Pharmacother 1996;30(5):507-13
7. **Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH**. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 1995;238(2):97-110
8. **Mandal AK**. Hypokalemia and hyperkalemia. Med Clin North Am 1997;81(3):611-39
9. **Abner A**. Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. Chest 1993;103(4 Suppl):394-7S
10. **Press OW, Livingston R**. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. JAMA 1987;257(8):1088-92
11. **Hankins JR, Satterfield JR, Aisner J, et al**. Pericardial window for malignant pericardial effusion. Ann Thorac Surg 1980;30(5):465-71
12. **Grant R, Papadopoulos SM, Greenberg HS**. Metastatic epidural cord compression. Neurol Clin 1991;9(4):825-40
13. **Nicholin G**. Emergencies and their manangement .Europen Journal Cancer 2002 ,38, 1365-1377
14. **Tabbara IA**. Hemolytic anemias: diagnosis and management. Med Clin North Am 1992;76(3):649-68
15. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al**. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997;25(3):551-73
16. **Klastersky J**. Treatment of neutropenic infection: trends towards monotherapy? Support Care Cancer 1997;5(5):365-70
17. **Karthaus M, Carratala J, Jurgens H, et al**. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? Chemotherapy 1998;44(6):427-35
18. **Karp JE, Dick JD, Angelopulos C, et al**. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. Am J Med 1986;81(2):237-42