

AKCİĞER KANSERİNDE DESTEK TEDAVİSİ

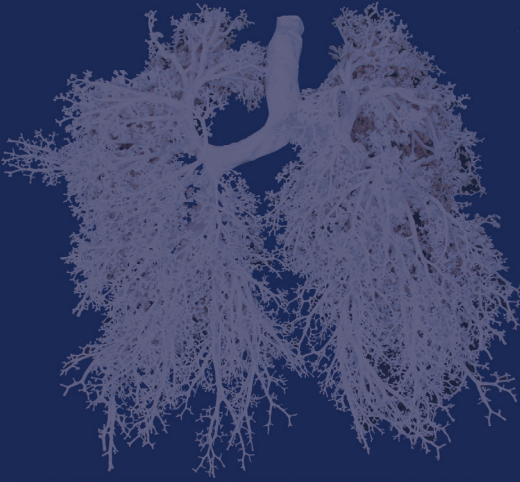


Editörler
Meral Gülhan
Ülkü Yılmaz



TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

AKCİĞER KANSERİNDE DESTEK TEDAVİSİ



Editörler
Meral Gülhan
Ülkü Yılmaz



TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

© 2016 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

AKCİĞER KANSERİNDE DESTEK TEDAVİSİ

Editörler: Prof. Dr. Meral Gülhan | Doç. Dr. Ülkü Yılmaz

Yayım ve basım Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin izniyle Probiz Ltd. şti
(Content Ed Net Türkiye) (2016)

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapta yer alan bilgilerin doğru olması için azami çaba gösterilmiş olsa da, nihai sorumluluk yazara aittir. Kitaptaki bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuçtan yayımcılar ve yazarlar sorumlu değildir.

Probiz Ltd. şti. (Content Ed Net Türkiye)

Bekçi Sok. No:7/3A 34433 Beşiktaş, İstanbul

Tel: (0212) 293 23 00

Faks: (0212) 293 23 01

Yayın Tarihi: Haziran 2016

e-ISBN: 978-605-66161-1-2

Roche Müstahzarları Sanayi A.ř. yalnızca yayım hazırlığı ve sitede yayınlanabilir hale gelmesi sürecinde katkı sağlamıştır. Dolayısıyla kitabın içeriğine ilişkin herhangi bir müdahalesi ya da sorumluluğu bulunmamaktadır.

Yazarlar

Akif Turna

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, İSTANBUL

Arzu Mirici

Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ÇANAKKALE

Ayperi Öztürk

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Girişimsel Pulmonoloji Servisi, ANKARA

Berna Eren Kömürcüoğlu

Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İZMİR

Can Öztürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Çiğdem Biber

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi,
ANKARA

Deniz Köksal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Deniz Yamaç

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Derya Özaydın Kızılgöz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Palyatif Bakım Ünitesi, ANKARA

Esra Adışen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, ANKARA

Evrım Eylem Akpınar

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Ferda Öner Erkeköl

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, ANKARA

Figen Atalay

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, ZONGULDAK

Gözde Köycü

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, ANKARA

Gül Sema Yıldırım Keskin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Kenan Hızal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Levent Dalar

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İSTANBUL

M. Ayşın Noyan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İZMİR

Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, ANKARA

Meltem Uyar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji BD, İZMİR

Meral Gülhan

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Muzaffer Metin

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, İSTANBUL

Müge Aydoğdu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

Nalan Ogan

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Nilgün Yılmaz Demirci

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, ANKARA

Özden Altundağ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Özgür Tanrıverdi

Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ANKARA

Özlem Güzel Tunçcan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Pınar Akın Kabalak

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Palyatif Bakım Ünitesi, ANKARA

Pınar Ergün

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD ve Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H. Kronik Solunum Yetmezliği Kliniği/ Pulmoner Rehabilitasyon ve Evde Bakım Merkezi, ANKARA

Serdar Özkök

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, İZMİR

Sulhattin Arslan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, SİVAS

Şeref Kömürcü

Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ANKARA

Şükran Ülger

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, ANKARA

Tuba İnal Cengiz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Palyatif Bakım Ünitesi, ANKARA

Tuğba Yavuzşen

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji BD, İZMİR

Tülin Arıcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji BD, İZMİR

Ülkü Yılmaz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Palyatif Bakım Ünitesi, ANKARA

Vedat Işıkhhan

Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sosyal
Hizmet Bölümü, ANKARA

Zafer Aktaş

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Pulmonoloji Servisi, ANKARA

İçindekiler

YAZARLAR	III
ÖNSÖZ	X
BÖLÜM 1 – GENEL YAKLAŞIM VE AKCİĞER KANSERİNDE SIK GÖRÜLEN KOMORBİDİTELER	
Genel Yaklaşım	3
<i>Can ÖZTÜRK</i>	
Kanserli Hasta ile Hekim İlişkisi	10
<i>Deniz YAMAÇ</i>	
KOAH ve Akciğer Kanseri	21
<i>Arzu MİRİCİ</i>	
Akciğer Kanseri ve Venöz Tromboembolizm	32
<i>Pınar Akın KABALAK</i>	
Akciğer Kanseri ve Yoğun Bakım Uygulamaları	40
<i>Müge AYDOĞDU</i>	
BÖLÜM 2 – AKCİĞER KANSERİNDE SIK GÖRÜLEN SEMPTOMLARIN GİDERİLMESİ	
Akciğer Kanselerinde Ağrı	57
<i>Tülin ARICI, Meltem UYAR</i>	
Akciğer Kanselerinde Nefes Darlığı	81
<i>Çiğdem BİBER</i>	
Akciğer Kanselerinde Öksürük	94
<i>Berna Eren KÖMÜRÇÜOĞLU</i>	
Akciğer Kanselerinde Hemoptizi	102
<i>Levent DALAR</i>	
Akciğer Kanselerinde Büyük Hava Yolu Obstrüksiyonu	116
<i>Ayperi ÖZTÜRK, Zafer AKTAŞ</i>	

Malign Plevral Efüzyon 129

Muzaffer METİN

Vena Kava Süperior Sendromu 144

Meral GÜLHAN, Nalan OGAN

BÖLÜM 3 – UZAK METASTAZLARA BAĞLI GELİŞEN KLİNİK SORUNLARA YAKLAŞIM

Beyin Metastazlarına Yaklaşımında Radyoterapi ve Radyo Cerrahi 157

Şükran ÜLGER

Kemik Metastazı ve Spinal Kord Basısına Yaklaşım 164

Serdar ÖZKÖK

BÖLÜM 4 – TEDAVİYE BAĞLI SORUNLARA YAKLAŞIM

Rezeksiyon Sonrası Görülen Sorunlar ve Palyatif Cerrahi Yaklaşım 177

Akif TURNA

Radyoterapinin Yan Etkileri 194

Şükran ÜLGER

Radyoterapinin Pulmoner Komplikasyonları 199

Deniz KÖKSAL

Bulantı ve Kusmaya Yaklaşım 211

Nilgün Yılmaz DEMİRCİ

Akciğer Kanseri Kemoterapisinde Miyelotoksisite Yöntemi 228

Gül Sema Yıldırım KESKİN, Özden ALTUNDAĞ

Nötropenik Ateş 239

Kenan HIZEL, Özlem Güzel TUNÇCAN

Mukozit 258

Figen ATALAY

Kemoterapötik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	275
<i>Gözde KÖYÇÜ, Ferda Öner ERKEKOL</i>	
Akciğer Kanserine ve Tedavisine Bağlı Dermatolojik Sorunlar	287
<i>Esra ADIŞEN, Mehmet Ali GÜNER</i>	
BÖLÜM 5 – GENEL TÜMÖR ETKİSİNE BAĞLI SORUNLAR	
Tümör Lizis Sendromu	305
<i>Derya Özaydın KIZILGÖZ, Tuba İnal GENGİZ</i>	
Hiperkalsemi ve Ektopik Adrenokortikotropik Hormon Salımı	310
<i>Evrım Eylem AKPINAR, Meral GÜLHAN</i>	
Akciğer Kanselerinde Anoreksi, Kaşeksi ve Beslenme	318
<i>Ülkü YILMAZ</i>	
Kansere Bağlı Yorgunluk	331
<i>Sulhattin ARSLAN</i>	
Akciğer Kanselerinde Depresyon, Anksiyete, Post-travmatik Stres Bozukluğu	338
<i>M. Aysın NOYAN</i>	
Akciğer Kanseri ve Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları	351
<i>Pınar ERGÜN</i>	
Akciğer Kanserli Hastalarda Yaşamın Sonu	360
<i>Tuğba YAVUZŞEN</i>	
Çalışanlarda Tükenmişlik Sendromu	366
<i>Vedat IŞIKHAN</i>	
Palyatif Bakım Ünitelerinde Yapılanma	391
<i>Özgür TANRIVERDİ, Şeref KÖMÜRCÜ</i>	
DİZİN	408

Editör Önsözü

Değerli Meslektaşlarımız,

Akciğer kanseri, dünya genelinde en çok ölüme yol açan kanser türü olmaya devam etmektedir. Erken tanı ve tedavi alanında yıllardır süren yoğun çalışmalara rağmen, beş yıllık sağkalım oranları en iyi şartlarda %15 dolayında kalmaktadır. Tanı genellikle ileri evrede konulmakta ve olguların yaklaşık %85’inde küratif tedavi şansı olamamaktadır. Palyatif amaçlı tedaviler çoğu zaman küratif amaçlı tedavinin önüne geçmektedir.

Gerek küratif gerekse palyatif amaçlı tedavi uygulansın, akciğer kanserli hastalarımız hastalık süreçlerinde, fiziksel ve sosyal fonksiyonları kısıtlayan, yaşam kalitesini bozan birçok semptomla mücadele etmek zorundadır. Bu nedenle destek tedavisi tanı aşamasında başlayıp, ölüme kadar ve hatta ölümden sonra, kayıp döneminde hasta yakınlarına yönelik de sürdürülmesi gereken, çok önemli bir hizmettir. Günümüzde destek tedavisinin sadece yaşam kalitesini artırmadığı, yanı sıra sağkalıma da katkısı olduğu gösterilmiştir.

Destek tedavisi çok boyutlu (fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi) ele alınması ve multidisipliner yaklaşılması gereken bir konudur. Birbirinden çok farklı uzmanlık alanını ilgilendiren bu konuyu tüm boyutları ile ele almayı ve bir kaynakta toplamayı amaçlayarak, konusunda uzman, farklı disiplinlerden 31 bilim insanının katkılarıyla 2009 yılında “Akciğer Kanseri Destek Tedavisi” kitabımızın ilk baskısını yayınlamıştık. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) Akciğer Kanseri Çalışma Grubu’nca, kitabımızda yer alan bilgilerin, tıpta yaşanan hızlı gelişmeler nedeniyle güncellenmesi gerektiğine karar verildi. Uzun soluklu bir çalışmanın sonucunda, içerik zenginleştirilerek ve güncellenerek yeni baskısı hazırlandı. Bu baskı ile kitabımızın akciğer kanseri ile ilgilenen siz değerli meslektaşlarımıza daha iyi yol gösterici olacağını düşünüyor ve umut ediyoruz.

Kitabımızın hazırlanmasında emeği geçen tüm bölüm yazarlarımıza, TÜSAD Başkanı Sayın Doç. Dr. Filiz Koşar başta olmak üzere desteklerini esirgemeyen tüm yönetim kurulu üyelerimize, Probiz yayıncılık çalışanlarına ve koşulsuz eğitim desteği amacıyla katkıda bulunan Roche İlaç Firmasına teşekkürü bir borç biliriz.

Saygılarımızla

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Meral Gülhan

Doç. Dr. Ülkü Yılmaz

Başkan Önsözü

Değerli Meslektaşlarımız,

Akciğer kanseri tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanser türü olmaya devam etmektedir. Ne yazık ki hâlâ olguların önemli bir kısmı ileri evrede tanı almakta ya da erken tanı almış olsa bile yaşamlarının bir bölümünde hastalığın tedavisi dışında fiziksel ve psikolojik destek gerektirmektedir.

Bu kitapta yer alan destek tedavileri kavramı bugün Sağlık Bakanlığı'na bağlı birçok hastanede açılmış olan ya da açılması planlanan Palyatif Bakım Üniteleri'nde yatan hastaların takip ve tedavisi için yol gösterici olacaktır. 2009 yılında ilki basılmış olan bu eserin üzerinden 7 yıl geçmiş olması nedeniyle, yeniden gözden geçirme ve güncelleme gereksinimi ortaya çıkmıştır. Bu suretle alanında önemli bir boşluğu dolduran bu kitap, içeriğindeki güncellenmiş bilgilerle belki de en çok gereksinimi duyulan dönemde bu alanda çalışanlar ve çalışmayı planlayanlar için değerli bir başvuru kitabıdır. Bu kitap ile TÜSAD Kitapları'nın 21.'si elinize ulaşmış olmakta. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği olarak, yazılan ve hazırlanmakta olan kitaplarımızı pek çok gerekçe ile online ve her bölümü ayrı ayrı indirilebilir biçimde sizlere sunmaya karar vermiştik, bu nedenle daha önce basılmış olmasına rağmen güncellenmiş bu yeni kitabımızı ROCHE firmasının koşulsuz desteği ile dijital ortamda sizlerle paylaşıyoruz. Bu bağlamda ROCHE firmasına bu destekleri nedeniyle TÜRKİYE SOLUNUM ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ adına teşekkür etmek istiyorum.

Göğüs hastalıkları alanında tam da gereksinim duyulduğu bir dönemde bu değerli kitabın içeriğine katkı sunan tüm değerli hocalarımıza, güncellenmesinde ve yayına hazırlanmasında büyük emek veren değerli editörlerimiz Sayın Doç. Dr. Ülkü Yılmaz ve Prof. Dr. Meral Gülhan'a titiz ve özverili çalışmaları nedeniyle minnet ve şükranlarımızı sunuyoruz. Basım aşamasında katkı sunan Probiz yayıncılığın değerli çalışanlarına da teşekkürü borç biliriz. Bu eserin bizler için ve en önemlisi de hastalarımız için bir ışık olması dileğiyle.

Filiz Koşar

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Başkanı

BÖLÜM 1

GENEL YAKLAŞIM VE AKCİĞER
KANSERİNDE SIK GÖRÜLEN
KOMORBİDİTELER

Genel Yaklaşım

Can ÖZTÜRK

Akciğer kanserli hastalarda semptomlara yönelik palyatif tedaviler, hastalığın hem erken hem ileri evrelerinde, genel tedavi uygulamalarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Bu bölümde, kitabın diğer bölümlerinde kendi başlıkları altında ayrıntılı olarak yer aldığı için, akciğer kanserindeki semptomların özelliklerinden söz edilmeyecek, semptomatik hastaların genel bir değerlendirmesi yapılacak ve palyatif tedavi ile destek tedavisi gibi alanlardaki Dünya Sağlık Örgütü'nün ve Amerikan Toraks Derneği'nin güncel yaklaşımları ve yönergeleri özetlenecektir.

Akciğer kanserli hastalarda en sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, yan ağrısı, hemoptizi, halsizlik ve kilo kaybıdır. Semptomlar açısından bakıldığında, genel olarak küçük hücreli akciğer kanseri ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri arasında çok önemli fark yoktur. Ancak kadın ve erkek cinsiyeti arasında, semptomların algılanması ve yansıtılmasıyla ilgili bazı farklar izlenmektedir. Kadınlar erkeklerden daha sık psikolojik sorunları ön plana çıkarırken, erkekler hemoptizi ve öksürük gibi fiziksel semptomlardan daha çok yakınmaktadır.

Akciğer kanserinde semptomların değerlendirilmesi altı ana başlık altında yapılabilir:

1. *Primer tümöre ait semptom ve bulguların değerlendirilmesi*
 - Öksürük

- Nefes darlığı
 - Hemoptizi
 - Göğüste rahatsızlık hissi ya da ağrı
2. *İntratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulguların değerlendirilmesi*
- Reküren laringeal sinir paralizisi
 - Frenik sinir paralizisi
 - Pancoast tümörü
 - Horner sendromu
 - Toraks duvarı kökenli ağrılar
 - Plevral kökenli göğüs ağrıları
 - Vena kava süperior sendromu
 - Kardiyak ve perikard tutulumu
 - Özofagus tutulumu
3. *Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulguların değerlendirilmesi*
- Kemik ağrıları
 - Karaciğer ve sürrenal metastazları
 - İntraabdominal lenf nodları
 - Beyin ve spinal kord metastazları
 - Ekstratorasik lenf nodu tutulumları
 - Cilt metastazları
4. *Uzak metastazlara yönelik standart değerlendirme*
- Semptomlar (kilo kaybı, lokalize kemik ağrıları, nörolojik semptomlar)
 - Fizik bulgular (lenfadenopatiler, ses kısıklığı, vena kava obstrüksiyonu bulguları, hepatomegali, nörolojik bulgular, papil ödemi, yumuşak doku kitleleri)
 - Laboratuvar testleri (hemoglobün, alkalen fosfataz, SGOT, SGPT, LDH, sedimentasyon, C reaktif protein, Na, Ca)
5. *Paraneoplastik sendromlara yönelik değerlendirme*
- Endokrin paraneoplastik sendromlar (hiperkalsemi, düzensiz antidiüretik hormon sendromu, Cushing sendromu)
 - Hipertrofik osteoartropati ve parmaklarda çomaklaşma
 - Nörolojik ve miyopatik sendromlar
6. *Kansere bağlı genel semptom ve bulguların değerlendirilmesi*
- Halsizlik, kilo kaybı
 - Anksiyete, depresyon

Akciğer kanserli hastalarda bazen, küratif tedavi seçeneklerinin tartışılacağı ortamı ve zamanı bulamadan semptomlara yönelik tedavilere başlamak gerekmektedir. Hastalar yoğun ve yaşam kalitesini önemli oranda bozan ağır semptomlarla başvurmakta ve bu semptomların bazıları terminal hastalığın habercisi niteliğinde olabilmektedir. Daha tanı aşamasında hastalarla ve yakınlarıyla bunların konuşulabilmesi bazen çok güç ancak zorunlu olmaktadır.

Akciğer kanserli hastalarda kanserle doğrudan ilişkili olan nefes darlığı, hemoptizi ve ağrı dışında, otuza yakın semptom bir arada bulunabilmekte veya belli dönemlerde ön plana çıkabilmektedir. Bu semptomlara yönelik radyoterapi, bronkoskopik girişimler, stent uygulamaları ve çeşitli medikal tedavi yaklaşımları, palyatif tedavi spektrumunu çok genişletmektedir. Psikososyal destek, akciğer kanserli hastalarda her dönemde büyük önem taşıyan bir yaklaşımdır ve örneğin nefes darlığının hasta tarafından algılanmasını ve yansıtılmasını doğrudan etkilemektedir. Aynı şekilde hasta ve hasta yakınlarının eksik ve yetersiz bilgilendirildiği durumlarda, çok daha sık acil servis başvuruları ortaya çıkmaktadır.

Akciğer kanserli hastaların, destek tedavisi veya palyatif tedavi yönünden izlenmeleri sırasında, hastaların en az ayda bir kontrole alınmaları, hastanın genel durumu uygun olmadığı zamanlarda bu kontrollerin gerekirse telefon aracılığıyla yapılması, mümkünse haftada bir sorumlu hemşire görüşmelerinin sağlanması önem taşımaktadır. Bunların gerçekleştirilmesinin yanı sıra semptomlara yönelik erken ve doğru yaklaşımlar, hastaların yaşam kalitesini belirgin derecede artırmaktadır.

Palyatif Tedavi ve Destek Tedavisi Kavramları

Dünya Sağlık Örgütü "**palyatif tedavi**"yi, herhangi bir hastalığın aktif ve küratif tedavilere yanıt vermediği dönemlerde ağrı kontrolü ile duygusal, sosyal ve manevi sorunların en aza indirilmesi için yapılan uygulamaların bütünü olarak tanımlamaktadır. Başka bir deyişle, tedavi şansı bulunmayan hastalardaki kompleks semptomların kontrol altına alınması, palyatif tedavinin esasını oluşturmaktadır.

"**Destek tedavisi**" ile "**palyatif tedavi**" kavramları çoğu zaman birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak palyatif tedavi tanımında yer alan, aktif ve küratif tedavilere yanıt vermeme koşulu, destek tedavisi için söz konusu değildir. "**Destek tedavisi**" her türlü hastalıkta ve her türlü hastada standart tedaviyi tamamlayan parenteral sıvı veya beslenme uygulamaları gibi tedavi yaklaşımlarının bütününe verilen addir. Bu nedenle kanserli hastalardaki destek tedavisi uygulamaları da, erken dönemi ve kür sağlanabilecek olguları da kapsayan bir yaklaşımdır.

Diğer bir karışıklık ise, "terminal bakım" noktasında yaşanmaktadır. Terminal bakım palyatif tedavinin sadece bir bileşenidir.

Akciğer kanserli hastalarda palyatif tedaviler, solid tümörlere göre kür sağlanan hasta oranları çok düşük kaldığından, destek tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Palyatif Tedavi Verilecek Hastanın Değerlendirilmesi

Palyatif tedavi verilecek bir hastanın değerlendirilmesi aşamasında öncelikle dört faktörün dikkate alınması gerekir:

1. Primer tanı
2. Hastalığın yaygınlığı
3. Önceki tedaviler
4. Mevcut semptomlar ve sorunlar

Takiben değerlendirmede aşağıdaki unsurların ayırımının yapılması önem taşıyabilir

- I. Semptomların primer kansere, metastazlara ya da önceki tedavilere bağlı olup olmadığına saptanması
- II. Diyabet ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi eşlik eden hastalıklara ilişkin bulguların, semptomları ne yönde etkilediğinin araştırılması
- III. Psikososyal sorunların değerlendirilmesi: Psikososyal sorunlar, fiziksel semptomlar ile bu semptomların hasta tarafından algılanışını artırabilir. Örneğin depresyonu, uykusuzluğu ya da anksiyetesi olan hastalar ağrıyı daha fazla hissedebilir
- IV. Sosyal yönden değerlendirme: Ailenin veya hastanın sosyal sorunları, maddi sıkıntıları, semptomlara yönelik tedavi yaklaşımlarında başarıyı da olumsuz yönde etkileyebilir
- V. Hastaya ev ortamında bakan yakınları ile ilgili olarak da bir değerlendirme yapılmalı ve hasta dosyasına not edilmelidir

Palyatif Tedaviler ve Yaşam Kalitesi

İleri evre akciğer kanseri olan hastalardan, entegre palyatif tedavi uygulananlarda yaşam kalitesi verileri daha iyi olmakta ve sadece aylarla sınırlı kalsa da sağkalım süreleri uzayabilmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda, palyatif tedavi başında ve 12 hafta tamamlandıktan sonra hastalara verilen anketlerde,

- Palyatif tedavi alan gruplarda yaşam kalitesi verileri daha iyi bulunmuş,
- Sadece standart tedavileri alanlarda yaşam kalitesi verilerinde bozulma saptanmış,

- Palyatif tedavi verilen grupta depresif semptomlar yarı yarıya azalmıştır.
- Geleneksel onkoloji uygulamalarında, hastalığın kendisini ve kanseri tedavi etmeye odaklanılmakta, hastaların semptomları ve tanıya yönelik sorunları ikinci plana itilmektedir. Yaşam kalitesi verilerinin tedavi planlarına dahil edilmesiyle hastaların daha bütünsel bir yaklaşımla ele alınması mümkün olabilmektedir. Yaşam kalitesi verilerinin izlenmesiyle, hastayı takip eden doktor için de, hastalığa ait morbiditeleri ve komplikasyonları daha yakından izleme olanağı ortaya çıkmaktadır.

Palyatif Tedaviler ve İnvazif Girişimler

Akciğer kanserli hastalarda hastalığa veya tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle invazif girişimler gerekebilmektedir. Özellikle plevral ve perikardiyal efüzyonlar, disfaji, trakea ve ana bronş obstrüksiyonları, bazı intrakraniyal metastazlar veya patolojik kırıklarda vakit geçirmeksizin gerekli invazif işlemler uygulanmalıdır.

Palyatif Tedaviler İçin En Uygun Ortam Hangisidir?

İleri evre kanserli hastaların %70'i ev ortamlarında tedavi olmak ve ölmek istemektedir. Bu nedenle ideal yaklaşım, palyatif tedavi olanaklarını hastanın ayağına götürmektir. Bu ise organize "evde bakım/bakımevi (*hospice*)" sistemlerinin ve ekiplerinin oluşturulmasıyla mümkündür. Ancak bu sayede düzenli ev ziyaretleri yapılabilmekte ve sürekli iletişim sağlanabilmektedir.

Bu olanakların bulunmadığı ülkelerde veya yerlerde, palyatif tedaviler konusunda deneyimli bir uzman hekim kontrolünde hasta takibi koordine edilebilir.

İletişim teknolojilerindeki gelişmeler evde palyatif bakım uygulamalarını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca evde bakım maliyetlerinin giderek hastane tedavilerine göre düşme eğiliminde olması nedeniyle önümüzdeki yıllarda, hastaların beklentileri doğrultusunda gelişmeler olması olanak dahilindedir. Ancak demografik gelişmeler, hasta yakınlarının evde bakıcı durumunda kalmak istememeleri yönünde ağırlık kazandığından, önümüzdeki yıllarda farklı organizasyonlara ve yaklaşımlara gereksinim duyulması kaçınılmaz gibi görünmektedir.

Terminal Dönemde Semptomlar

Yaşamın son aylarında akciğer kanserli hastalarda semptomlar yoğunlaşmakta ve bazı başka kanserlerden farklı olarak bu hastalarda hastane koşullarında değişik girişimlerin

yapılması gerekmektedir. Genel olarak halsizlik, iştah azalması, nefes darlığı, öksürük ve ağrılar hastanın yaşam kalitesini gittikçe bozmaktadır. Bu dönemde semptomların sayıca artmasının yanında, şiddetinin de bazı kanserlere göre daha yoğun ve kontrolünün daha güç olması da hastane başvurularını artıran önemli bir faktör olmaktadır. Kanserle birlikte KOAH'ın bulunması, terminal dönemde de kansere bağlı semptomların hasta tarafından algılanma şiddetini artıran en önemli faktörlerden biridir.

Hastalığın son dönemlerinde de performans durumu, uygulanacak tedavilerin seçiminde belirleyici olmaktadır. Performans durumu daha kötü olan olgularda, semptom toleransının daha zayıf olmasına karşılık daha agresif tedaviler uygulanmamaktadır. Örneğin opioidler bu durumdaki hastalarda daha geniş bir indikasyonla uygulanmalıdır.

Aşağıdaki semptomların varlığı hastanın terminal dönemin son aşamalarında olduğunu düşündürmelidir

1. Aşırı halsizlik, yatağa bağımlılığın her gün daha fazla artması
2. Kaşeksi
3. İştah kaybı, yutma zorlukları
4. Konsantrasyon güçlükleri, herhangi bir konuya yoğunlaşamama, zaman zaman ajitasyonlar
5. Çevreye karşı ilginin giderek azalması, etrafındaki kişilerle diyalog kurmama

Terminal dönemdeki hastalarda bu semptomlar tedrici bir şekilde artış göstermektedir. Eğer yukarıdaki semptomlar akut ve hızlı bir şekilde gelişirse kanama, enfeksiyon, hiperkalsemi, hiponatremi gibi geri dönüştürülebilir (*reversible*) nedenler düşünülmalıdır.

Bir kavram olarak "terminal dönem" bazı belirsizlikler taşır ancak ölümün yakın olduğu zamanı yansıtır ve birkaç saatten, bir ay ve daha uzun sürelere uzayabilir. Amerikan Toraks Derneği'nin 2008 yılında yayınladığı "Terminal Hastalarda Palyatif Bakım" uzlaşma yönergesinde, hastalığının son dönemine ait beklentilerine yönelik talimat vermiş hastalarda, bu talimatlara uyumlu davranılması savunulmaktadır. Ancak bu talimatların kopyaları, hastanın ailesine ve doktora da verilmiş olmalıdır. Ayrıca bu sistemli seçimlerin ve tercihlerin, hastaya tedavi hizmeti ve bakım sağlayanlarca bilinmesini organize edecek bir mekanizma kurulmalıdır.

"Anksiyete ve depresyon" akciğer kanserli hastalarda sık görülen ancak tedavi seçeneklerinde yeterince önem verilmeyen sorunlardır. Aynı şekilde KOAH semptomlarının kontrolü bazen geri planda bırakılmaktadır. Bu bağlamda, terminal dönemde KOAH ve depresif semptomları kontrol altında olmayan hastaların terminal döneme ait bazı tedavi seçeneklerine karşı isteksiz ve uyumsuz davranmaları, dikkat edilmesi gereken bir konudur.

Özet olarak, destek tedavilerinin amacı akut, kronik veya terminal hastalıkların bütün evrelerinde, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitelerini korumak ve geliştirmek olmalı, akciğer kanseri gibi tanı anından itibaren yoğun bir semptom profili gösteren hastalara, her dönemde, erişilebilir bakım hizmeti verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hoskin P, Ahmedzai SH. Assessment and management of respiratory symptoms of malignant diseases. In: Ahmedzai SH, Muers MF, eds. *Supportive Care in Respiratory Diseases*. New York: Oxford University Press; 2005: 463-85.
2. Ahmedzai SH. The nature of palliation and its contribution to supportive care. In: Ahmedzai SH, Muers MF, eds. *Supportive Care in Respiratory Diseases*. New York: Oxford University Press; 2005: 3-38.
3. Cleary JF. Palliative Medicine in Lung Cancer. In: Schiller JH, ed. *Advances in Lung Cancer*. Basel: Karger; 1997: 150-72.
4. Tanneberger S. Palliative care in advanced cancer. In: Catene R, Cherny NI, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D, eds. *ESMO - Handbook of Advanced Cancer Care*. London-New York: Taylor & Francis; 2006: 5-16.
5. Joishy SK. Approach to symptom control. In: Joishy SK, ed. *Palliative Medicine Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc. ; 1999: 67-8.
6. Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: Palliative Care for Patients with Respiratory Diseases and Critical Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 912-27.
7. World Health Organization. WHO definition of palliative care-2005(Internet) Available from:<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print.html>
8. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 796-803.
9. Hopwood P, Stephens RJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with cancer; implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1995; 71(3): 633-6.
10. Cooley ME, Short TH, Moriarty HJ. Patterns of symptom distress in adults receiving treatment for lung cancer. *J Palliative Care* 2002; 18(3): 150-9.
11. Camps C, Pozo N del, Blasco A, et al. Importance of quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*; 2009; 10(2): 83-90.
12. Molassiotis A, Uyerlinda W, Hollen PJ, et al. *Supportive Care in Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*. 2015;10: 10-18.
13. Mannion E, Gilmartin JJ, Donnellan P, et al. Effect of chemotherapy on quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 2014;22:1417-28.
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic NSCLC. *N Engl J Med* 2010; 363,19: 733-42.

Kanserli Hasta ile Hekim İlişkisi

Deniz YAMAÇ

Giriş

Tıp, insanın en kutsal varlığı olan sağlığına hizmet etmek için geliştirilmiş bir bilim dalıdır. Bu alanda çalışanların, yeterli bilgi sahibi olmak kadar, hastaları dinlemeye ve bilgi vermeye yatkın, hastaların kaygı ve korkularını kabul etme ve onaylama konusunda istekli olmanın yanı sıra hastaların duygularını anlama yeteneğine, umutlarını devam ettirme ve her zaman destek olma kararlılığına da sahip olması gerekir. Tıbbın bütün dallarında bu konularda donanımlı olmak yalnızca verilen hizmetin niteliğini yükseltmez aynı zamanda çalışana yaptığı işte doyum getirir. Ancak hasta ile hekim arasındaki ilişkiyi olumsuz etkileyen ve iletişimi zorlaştıran ama hekimden kaynaklanmayan nedenler de vardır. Bunlar arasında hekim ile hastanın hastalığa bakış açısındaki farklılık, sağlık sistemindeki aksaklıklar ve yetersizlikler nedeniyle çalışma veya hizmet şartlarının uygun olmaması sayılabilir. Öte yandan, özellikle insan yaşamında tanı konmasıyla kriz oluşturan ve yaşamı tehdit eden kanser hastalığında durum hem hasta hem de hekim için çok daha zordur. Kanserle uğraşanların hem hastalarına hem de kendilerine yararlı olabilmeleri için hastalıkla ilgili bilgileri yanında iletişim becerisini de kazanmış olmaları gerekir. Bugün tıp eğitimi sürecinde ve mezuniyet sonrası mesleki yaşamda uygulanan eğitim programları ile hekimlere bu becerinin kazandırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır (1,2).

Kanserde Hekim-Hasta İlişkisini Zorlaştıran Nedenler

İletişim yöntemlerine girmeden önce kanser hastaları ile ilişkiyi zorlaştıran nedenlerden söz etmek yararlı olacaktır.

Hastalığın Özelliği: Sağaltılamayacak Bir Hastalığın Varlığı, Ölüm Korkusu

Günün birinde öleceğimizi bilmemize karşın her an bunu hissederek yaşamayız. Ölümü aklımıza getirmeden yaşarız, hatta ölüm sanki bizim dışımızda, bizden uzaktır. Yaşamımızı ölümsüzmüşüz gibi sürdürürüz. Oysa Rabindranath Tagore'nin (1861-1941) dediği gibi "Ölüm de doğum gibi hayata aittir. Yürümek ayağın yere basışı olduğu kadar yerden kalkışıdır". Ölüm yaşamın doğal bir parçasıdır.

Kanserin halen büyük oranda sağaltılamaz olması, ölümle eşdeğer bir hastalık olarak görülmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla kanser hastalığı ile karşılaştığımızda ölümle yüzleşiriz. Kanser tanısı kişinin "ölüm fermanı" olarak algılanır (3). Erken tanı alan hastalar bile her an hastalık tekrarı ile karşılaşma korkusu içinde yaşarlar. Hastalığı tekrarlamış olanlar ise, hastalık belirtileri nedeniyle ve tedavi sürecinin tekrar başlamasıyla hastalığı yaşamlarının merkezinde hissederler. Hastalardaki bu kriz durumu ya da duygusal gerginlik hekim-hasta iletişimini zorlaştırır.

Hekimin Özellikleri

Ölümcül hastalıklarla baş etmek her zaman güçtür; ancak tedavi, kriz yönetiminde başarılı olamayan veya bu konuda eğitim almamış bir sağlık ekibi tarafından veriliyorsa durum daha da zorlaşır. Tıp fakültelerinde öğrencilere insanları iyileştirme yöntemleri öğretilmektedir. Eğitim hastaları kurtarmaya programlıdır. Bu nedenle ölümcül hastalıkla karşılaşmak ve tedavide başarısızlık hekimlerde suçluluk duygusu ile birlikte üzüntü yaratır. Ölümü aklına getirmeyen veya kabul lenemeyen hekimler, hastalarına gerçekçi tedaviler öneremez. Hastalarla konuşurken soruları açıklıkla yanıtlanamama, tutarsız olma veya yanlış yapma kaygısı yaşarlar. Ufukta görünen ölümü konuşmanın veya paylaşmanın yükü onlara çok ağır gelir. Hastalarını üzme kaygısı taşıdıkları gibi, onların umutlarını kırıp yaşama sevinçlerini yok etmekten korkarlar. Bir hemşirenin anılarındaki elli yaşındaki bir meme kanseri hastasının dile getirdikleri bize biraz yardımcı olabilir: "Tıpkı senin bildiğin gibi, ben de kanser olduğumu, günlerimin sayılı olduğunu biliyorum. Aranızda benimle bu konu hakkında konuşacak hiç kimse - bir tek kişi bile - yok mu? Güvenebileceğim bir tek kişi? Yalan söylemeyen biri? Benimle endişelerimi, çaresizliğimi paylaşmasa da dinleyecek biri? Benim gerçeği kaldıramayacağımı, ümidimi kaybedeceğimi düşünüyorsunuz. Ümidimi çoktan yitirdim ama bunu da paylaşmıyorum."

Hekimleri ya da sağlık çalışanlarını hastadan ve hasta yakınlarından bu denli koparan veya kaçırın neden, aslında her iki tarafın da farkında olduğu kanser hastalığının süreçleridir. Hasta yakınları zaten yıllar içinde yorulmuştur ve artık hastalarının yaşamları ile ilgili bir beklenti içinde bile değillerdir. O halde üzüntü vereceği bilinen ama herkesi rahatlatıcak olan bilgi vermeyi ertelemenin nedeni nedir? İki taraf da durumun farkında olduğuna göre esas sorun konuyu konuşmanın zorluğudur. He-

kimlerin ölüm gerçeğini kabul etmeleri ve ölümü doğal karşılama cesaretine sahip olmaları, hastalarıyla konuyu daha rahat konuşmalarını sağlar.

Hastaların duygularını anlama, onlara acılarında eşlik edebilme becerisi usta-çırak ilişkisi içinde öğrenilmektedir. Eğitim sürecinde iyi rol modellerle karşılaşan hekimler şanslıdır, çünkü böylece kendi becerilerini geliştirerek zor durumlarla baş etmeyi öğrenebilmektedirler. Oysa bu durumun şansa bırakılmaması, bu becerilerin tıp fakültelerinde kazandırılması ve yaygınlaştırılması gerekir. Ülkemizde de az sayıda eğitim kurumunda ders programı içinde veya daha sıklıkla mezuniyet sonrası kursları şeklinde iletişim eğitimi verilmektedir. Türkiye’de yapılan bir anket çalışması, kanserli hastalarla uğraşan hekimlerin %83’ünün hastalık tanısını açıklama ile ilgili hiçbir eğitim almadığını ortaya koymuştur (4). Hekimlerin çok azı (%9) hastalarına koydukları tanıyı açıkça söylemektedir ve bunların çoğu, kendi ifadelerine göre, iletişim yöntemleri konusunda eğitim almıştır.

Hasta Özellikleri

Hastanın kişiliği, eğitim durumu, yaşı, duygusal olgunluk düzeyi, yaşam deneyimleri gibi etkenler hastalığa bakışını, algılayışını ve tedaviye vereceği desteği belirler. Hastanın sosyokültürel durumu da tanı anından başlayarak iletişim üzerinde etkili olur. Aynı şekilde, hasta yakınlarının davranış şekli de belirleyici olabilmektedir.

Hasta ve yakınlarıyla doğru iletişim kurulması, her iki taraf için de, zor olan bu hastalık sürecinde temel koşuldur. Metastatik akciğer hastalığı nedeniyle bir süredir hastanede yatan bir hasta yakını, neler yaşandığını anlatmış ve neyin gerekli olduğunu işaretlerini vermiştir:

“İlk ameliyat sonrası doktorlar ortadan kayboldu. Ameliyat beklenenden uzun sürdü. Sonrasında bir sessizlik... Hastanede koşturup duruyoruz birkaç kişi, bir bilgi alabilmek için. O süreçte en kötü bilgiyi almak bile rahatlatıcı olabilirdi. Çünkü bir farenin labirentte dolaştığı gibi dolaşıyoruz... Sonra doktorlardan bir-ikisini buluyoruz. Sorulara net yanıt alınamıyor, yanıtlar belirsiz; sanki net konuşmamak için söz vermişler. Açık ve net konuşulmaması hem soru işaretlerini hem kaygı düzeyini artırıyor. Tüm vücudun aynı anda yay gibi gerilmesini yaşıyoruz. Doktorların ağzına öyle bir bakıyoruz ki, ‘ne olur rahatlatıcı bir şey söyle’ der gibi. Rahatlatıcı değilse bile açık söyle en azından, ne olduğunu bilelim. Belirsizlik kadar rahatsız edici bir duygu olamaz herhalde. Dört buçuk yıl kadar ameliyatlara, radyoterapi gibi bir süreç; bu sürecin sonunda acil servisler ve yapılacak bir şey kalmadığı bir döneme geldik. Acile gidiyoruz, oksijen verilerek nefes açılıyor, biraz rahatlıyor sonra ‘evinize gidin’ şeklinde bir yaklaşım... Bilgilendirme konusundaki eksiklik yorucu ve yıpratıcı. Zaten yaşanan süreç yeterince zor, hastaneler ve doktorlar da bu süreci kolaylaştırmıyor. Daha sonra ‘sizi neden dahiliye servisine yattırmadılar’ deniyor. Ama böyle bir yönlendirme yapılmıyor. Bu süreçte doktorlarla iletişim halindeyiz, ayrıca tanıdık birçok kişi de devreye sokuluyor, çünkü başka bir şekilde

hasta ile yeterince ilgilenilmiyor. 'Nereden yardım alabilirim' şeklinde, bir oraya bir buraya, belki de şuur dışı bir şekilde koşturup sonuç alamamak nedeniyle kendini kötü hisseden hasta yakınları, hastasına daha ne yapılabilir sorusu ile yaşar. Sonra hasta ağırlaşır yoğun bakıma girer. Doktorların sürekli peşinde koşulur ve sorulan sorulara şöyle yanıt alınır: 'Siz bu hastalığın seyri hakkında bilmiyorsunuz, ne olmasını bekliyorsunuz?' Hasta yakınları 'Yoğun bakımdan ne zaman çıkar?' der, çünkü umut sonsuz, hâlâ iyileşeceği sanılır ve beklenir. O dönemde çok da mantıklı davranılmıyor çünkü şok durumu yaşanıyor. Şok durumunda kişilerin tepkileri çok farklı olabiliyor. Hasta yakınları hastanelerde önemsenmemeye duygusu yaşıyor. Karşılarındaki insan değil de makine sanki: 'ilacınızı alın', 'iğneniz yapıldı', 'tansiyonunuz...' Soru sorulmasından rahatsızlık duyma, kısa ama açıklayıcı olmayan konuşma tarzı, kişinin kendisini kötü ve değersiz hissetmesine neden oluyor. Yapılan iş çok ama çok zor, takdir edilmesi gereken ve özveri gerektiren, herkesin yapamayacağı bir görev. Ama yalnızca biraz hoşgörü ve iletişim kurma çabası kolaylaştırıcı olabilir."

Hasta yakınının ifadelerinden, en sıkıntı vericinin bilgi alamamak olduğu anlaşılıyor. Doktorlar veya diğer çalışanlar hastanın durumu ile ilgili bilgi sahibi değil mi? Tam tersine hastanın fiziksel durumunu gayet iyi biliyorlar ama hastanın ve yakınlarının beklentilerini karşılayamama sıkıntısıyla ve yaklaşan ölümü söylemek isteseler bile nasıl söylemeleri gerektiğini bilemediklerinden, konuşmaktan kaçınıyorlar. Oysa hastalar bu tutumu duyarsızlık olarak algılıyorlar. Sağlık çalışanı da kendini koruduğunu düşünebilir ancak bu büyük bir yanılgıdır.

Koşullar ne olursa olsun, hekimin ve hastanın özelliklerinden bağımsız olarak hastalara durumları ile ilgili bilgi verilmesi zorunludur. Günümüzde hekimlerin mesleklerini uygularken tıbbi etik ilkelerine uygun davranmaları gerekir (5). Tıbbi etik ilkeleri şöyle özetlenebilir:

1. Aydınlatma ilkesi: Hekim hastasını eğitim düzeyine uygun şekilde açık, anlaşılabilir bir dille bilgilendirmekle yükümlüdür.
2. Özerklik ilkesi: Hastalar yeterli bilgiyi aldıktan sonra kendileriyle ilgili bağımsız karar alma ve bu karar doğrultusunda eylemde bulunma özgürlüğüne sahiptir.
3. Yararlılık ilkesi: Hekim hastasına her koşulda yararlı olmalıdır. Yarar ve zararın dengelenmesinden de sorumludur.
4. Sır saklama ilkesi: Hekim mesleği gereği ulaştığı bilgileri sır olarak saklar.
5. Adalet ve eşitlik ilkesi: Ülke insanlarına sağlık hizmetlerine eşit ulaşma olanağı sağlanmalıdır ve hekim bu eylemin yürütülmesine katkıda bulunur.

İlkelerin böyle olmasına karşılık ülkemizin sosyokültürel yapısının kanser hastalarına yaklaşımla ilgili farklar yarattığı bilinmektedir. Bu durum, sayıları az da olsa bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bir çalışmaya göre, hasta yakınlarının %66'sı hastaya tanısının söylenmemesini savunmaktadır (6). Hasta yakınlarının ancak %15'i

üniversite mezunudur, gelir düzeyi iyi olanların oranı ise %24'tür. Yakınların %57'si hastalarının çok üzüleceğini düşündüklerinden, %29,3'ü hastalarının bilmek istemeyeceğini sandıklarından, diğerleri ise nedensiz olarak bu durumu savunmaktadır. Bu davranış şeklinde ailelerin sosyoekonomik durumunun ve eğitim düzeyinin etken olabileceği düşünülebilir. Tanıyı duyduğunda hastanın duygusal olarak kötüleşeceği kaygısı, başka ülkelerde de yakınları benzer şekilde davranmaya itmektedir (7,8,9). Meme kanseri dışındaki kanser tiplerinde tanıyı söylememe eğilimi daha fazladır. Hastalık gidişinin tanrıya bağlı olduğu inancındakiler veya dini duyguları yoğun olan kişiler daha az bilgi istemektedir. Bu durum yalnız ülkemize özgü değildir (10,11). Hastanın hastalığını bilmek istemesi, yakınların hastalığın açıklanmasına olumlu bakmalarını sağlamaktadır. Hasta yakınlarının hastalık ve tedavisi ile ilgili yeterli derecede bilgilendirilmemiş olmaları da hastalarına tanıyı söylememe kararlarında etkili olmaktadır (12).

Tanının söylendiği ilk saatlerdeki şoku atlatan hastalar genellikle kontrolü ele alma duygusuyla daha fazla bilgi almak isterler (13). Aslında insanlar için en korkunç olan, kendi yaşamlarının kontrolünü kaybetmek ve gelecekle ilgili plan yapamamaktır. Hepimiz ertesi gün olağan yaşamımızda neler olacağını bilerek uyuruz. Ertesi gün ortaya çıkan bir sürpriz yaşamımızı karıştırabilir. Hele bu tamamen bizim dışımızda gelişen ve kontrolümüz dışında ilerleyen bir hastalıksa kendimizi toparlamamız çok zor olacaktır. Hekim tarafından kontrolün elimizde olduğu duygusu geliştirildiğinde tekrar kendimiz oluruz.

Hasta ile yakınlarının yaşamlarını planlayabilmeleri ve bu zor durumla baş edebilmeleri için neyle karşı karşıya olduklarını bilmeleri gerekir. Durumu hasta ve yakınlarının anlayabileceği net cümlelerle ve sadelikle dile getirmek, onların da bundan ne anladıklarını açıkça anlatmalarını sağlar. Böylelikle hastaya ait olan sorun onun bilgisi ve isteği çerçevesinde konuşulmuş ve çözüm aranması kolaylaşmış olur. Bunun için geliştirilmiş olan yöntemlerin hekim tarafından öğrenilmesi ve beceri olarak kazanılması, profesyonelliğin bir gereği olduğu kadar meslek yaşamında tükenmişlik gelişmemesi için de yararlı olacaktır.

Onkolojide İletişim Kuralları

İletişimi Bozan, Yapılmaması Gereken Davranışlar (1)

1. Engellemek: Hasta bir kaygısını dile getirdiğinde hekimin yanıt vermemesi veya konuşmayı başka yöne çekmesi. Bunu bazen hekim bilinçli olarak yapmaz. Örneğin metastatik akciğer hastalığı olan ve "Ne kadar zamanım var dersiniz" diye soran hastaya, "Bu konuda kaygılanmayın" gibi avutucu bir yanıt veya "Solunum sıkıntınız nasıl oldu" gibi başka yöne çeken bir soruyla karşılık veren hekim hasta-

- sının kaygısının derecesini ve nedenini anlayamaz. Ayrıca hastasıyla ileride daha önemli konuları konuşma fırsatını kaçıır.
2. Ders vermek: Hekim hastaya öylesine çok bilgi verir ki, hasta yanıtı veya soru sorma fırsatı yakalayamaz. Özellikle hastalar yeni tanı sırasında, üzgün ve kaygılı olduklarında hekimin bilgi veriş hızını yakalayamaz ve bu etkili biçimde kullanılmamış bir görüşme süresi olur. Hastanın bilgiyi hazmetmesine fırsat tanınmalıdır.
 3. Gizli anlaşma (danışıklı dövüş): Hasta yaşadığı zorluğu/kaygıyı dile getirmekte çekimser davranırsa ve hekim de bunu bildiği halde üzerinde durmazsa, "sorma-söyleme" durumu ortaya çıkar. Hekim "hasta merak ederse sorar" der. Hasta "önemli bulursa doktorum söyler" der. Sonuçta prognoz, tedavi şansı ve yaşam sonu gibi önemli konular hiç dile getirilmez.
 4. Acele etmek: Hastanın kaygısını tam anlamadan güven verme ya da soruyu anlamadan yanıtı gibi durumlarda hastada dinlenmemiş olma duygusu oluşur. Zaman kazanma kaygısıyla yapılan bu davranış, tam tersine, tekrarlanan sorularla zaman kaybına dönüşür.

İletişimde Başarılı Olmak İçin Yapılması Gerekenler

1. Sor-Anlat-Sor: Kişinin ne bildiğini bilmeden bilgi vermenin yararı olmaz. Öncelikle hastanın ne bildiği öğrenilmelidir. Bu yöntem, hekimin hastanın önceliklerini dikkate aldığını göstererek, ilişkinin gelişmesine de katkıda bulunur. Yeni tanı alan hastada ya da uzun zamandır tedavi alan ve sizinle ilk kez görüşen hastada ilk yapılması gereken dinlemektir.
 - a. SOR. Hasta içinde bulunduğu durumdan ne anlamaktadır. Bu sizin hastanın bilgi düzeyini, duygusal durumunu ve eğitim derecesini değerlendirmenizi sağlar. Konuşmayı açmak için,
 - "Bugün sizi buraya getiren nedir?"
 - "Hastalığınızla ilgili ne biliyorsunuz?"
 - "Bugüne kadar sizi tedavi eden hekimler size ne bilgi verdi?" gibi sorular yöneltebilirsiniz.Soruyu sorduktan sonra hastanızı sessiz ve telaşsız dinleyin. Hastanın yaklaşımını serbestçe anlatmasını bekleyin. Onu kesmeyin. Konuşmasını destekleyici vücut dili kullanın, örneğin başınızla tasdik edin.
 - b. ANLAT. Durumuyla ilgili değerlendirmeyi yaptıktan sonra vermeniz gereken bilgiyi elden geldiği kadar açık, kısa ve tıp dilini fazla kullanmadan anlaşılır şekilde aktarın.
 - c. SOR. Anlattıklarınızı anlayıp anlamadığını sorun. Hatta ne anladığını sorun. Bu hastaya soru sorma fırsatı da verir ve sizin görüşmenin devamında neler söylemeniz veya neleri tekrarlamamız/düzeltilmeniz gerektiğini anlamanızı sağlar.
2. Bana biraz daha anlatın...

Konuşmanın amacından uzaklaştığını düşünüyorsanız hastayı hastalıkla ilgili sizin önemseydiğiniz noktaya çekmek için “Bana ağrınızı anlatıyordunuz, oraya dönebilir miyiz...” gibi cümleler kullanabilirsiniz. Ya da hastanın size aktarabileceği daha fazla bilgisi varsa, devam etmesi için destekleyin. “Bana baş ağrınızı biraz daha açar mısınız” gibi...

3. Duygulara yanıt verin (empatik iletişim)

Empati, kişinin bir başkasının hissettiklerini anlamak üzere, kendisini onun yerine koyabilme yeteneğidir. Empatik yaklaşımda, karşıdaki kişinin duyguları merkezde yer alır. Hastanın duygularını anlamak, onun hastalıkla ilgili bakış açısını da anlamanızı sağlar. Duygularının anlaşıldığını gören hasta ise her yönüyle kabul edildiğini hisseder. Hastanın söylediklerini yargılamadan kabul etmek, kendi görüş ve duyguları olmasını onaylamak ve görüşlerinin tedaviye katkısının önemini vurgulamak önemlidir. Hastayı bütünüyle kabul etmek onunla aynı fikirde olmak değildir. Örneğin hekim, akciğer kanserli hastasının tedaviden kür beklentisini kabul edebilir ancak bunun gerçekleşebileceği konusunda aynı fikirde değildir. Bu ayrım ilişkinin oluşturulmasında ve sürdürülmesinde önemlidir. Duyguları anlamada ve kabul etmede kullanılacak yöntem şu şekilde özetlenebilir (14):

- a. Adlandırma: Karşıdakinin duygularının neler olduğunu anlamaya çalışarak farkına vardığınız bu duyguyu hastaya söyleyin. Duyguyu dile getirmek veya durumu özetlemek, hastaya duygularının anlaşıldığını düşündürür. Hastaya duygularını “Kızgın olduğumu görüyorum” gibi doğrudan söylemek yerine, “İnsanlar böyle durumlarda kızgın olabilirler” diyebilirsiniz.
- b. Anlama: Hastanın duygularının nedenini anlama ve dile getirme. Örneğin “Hastalık tekrarladı diye kaygılı olduğumu ve korktuğumu tahmin ediyorum” demek veya “Bu durumun seni ne kadar üzdüğünü hayal bile edemiyorum” demek, hastanın duygularını anladığınızı ve değer verdiğinizi gösterir.
- c. Saygı gösterme: Hastanın duygularını destekleyici bir sözel veya bedensel yanıt olabilir. Tedavisi başarısızlıkla sonuçlanan ve artık sonlandırmak istediğiniz için çok üzgün görünen hastaya empati yaparak “Bu tedavide fazla başarılı olamadığımız için hayal kırıklığı yaşadığınızın farkındayım ve tedaviye devam etme isteğinizi takdir ediyorum ancak...” diyebilirsiniz.
- d. Destekleme: Destekleyici olan birçok ifade kullanılabilir. Hastayla ilgili üzüntünüzü açıklayarak her zaman yanında olacağınızı söyleyebilirsiniz. “Ağrınıza birlikte çözüm bulacağız. Kendinizi kötü hissettiğinizde hep yanınızda olacağım” diyebilirsiniz.
- e. Araştırma: Hastanın durumu ya da bir ifadesi ile ilgili daha özel sorular sorarak empatik bağlantıyı sağlamlaştırmaya veya derinleştirmeye çalışabilirsiniz.

Akciğer kanseri tanı anından başlayarak süreçlerin çok hızlı yaşandığı, kararların hızla alındığı, hastalık gidişinin genellikle kötü olduğu bir hastalıktır. Hastalar genellikle ilerlemiş evrede tanı alırlar ve uzun zamandır kullandıkları sigara yüzünden suçluluk duyarlar. Hastalığın durumu ve tedavi amaçları iyi anlatılmazsa, hekim çok kısa zamanda çok zor durumlarla karşılaşabilir. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarla yapılan bir çalışmanın sonuçları, hastaların ancak yarısının tedavi amaçlarını anımsadıklarını göstermiştir. Hastaların çoğunun (%70-75) tanı ve tedavi yaklaşımlarının anlatılması sırasındaki iletişimden hoşnut olmakla birlikte, ancak %39'unun tedavi amaçlarının anlatılması sırasındaki iletişimden memnun oldukları görülmektedir (15). Akciğer kanserinin kötü gidiş olasılığı, hekimlerin hastalıkla ilgili bilgileri tam olarak açıklamaktan kaçınmasının bir nedenidir. Hastalığın kanser olduğu kötü haberinden, ne yapılabilir noktasına hızlı bir geçiş yapılmaktadır. Bütün enerji tedavi seçeneklerini gözden geçirmeye harcanmakta ve aynı hızla tedaviye geçilmektedir. Hasta sorsa bile, "prognozla ilgili konuşmak zordur, çünkü hastalık herkeste farklı seyredebilir" veya "prognozla ilgili bilgi ancak kemoterapi etkisi görüldükten sonra verilebilir" ve "kemoterapinin sonucu kestirilemez çünkü o da kişiye göre değişmektedir" gibi kaçamak yanıtlar verilir.

Tanıyı öğrenen hemen hemen her hasta varoluşsal bir kriz yaşar. Ancak daha sonra tedaviye odaklanır. Lokal olarak ileri hastalığı olanlarda kitlenin küçülmesine odaklanılır. Metastatik hastalığı olanlarda ise özellikle 1. kür kemoterapinin ardından fazlasıyla iyimser bir hava oluşur. Tedavinin yan etkileri ile baş edebilen hastalar, tedavi ekibinin de katkısıyla kısmen huzurlu bir dönem yaşar. Tedaviye direnç, hastalık tekrarı veya hastalığın ilerlemesi durumunda tekrar varoluşsal kriz gelişir. Uygulanacak başka tedavi bulunmadığına dair işaretler alındığında "bu hastalıktan hiç kurtulamama duygusu" yaşanır. Hastalar kendilerini eskisine göre daha kötü hissetmeye başladıkça hastalıklarının ilerlediğini fark ederler. Bazen çevrelerindeki diğer hastaların gidişatını görerek kendileri ile ilgili öngörü sahibi olurlar. Bazıları ile bu dönemde bir şey konuşmaya gerek kalmaz. Yine de hastamızın durumu ile ilgili düşünce ve duygularını bilmemiz ona yardımcı olmamız için gereklidir.

Tedavisine son verilen, yalnızca destek tedavisi verilmesi kararı alınan hastalarla bu durumun konuşulması gereklidir. Bir onkolog için etkili olmayan kemoterapinin kesilmesi gerektiğini hastaya söylemek son derece zorlayıcı bir durumdur. Kemoterapiyi kesecekleri zaman hekimler, hastalarını ölümden koruyamadıkları için suçluluk duygusu da yaşar (16). Hasta ve yakınları "Başka yapabileceğiniz bir şey yok mu?" veya "Ben size güveniyorum. Beni kurtaracaksınız" gibi ifadelerle hekim üzerinde psikolojik baskı oluştururlar. İletişim becerisi eğitimi almamış hekimler bu dönemde hastalara 3. hatta 4. basamak tedaviler önerirler (17). Oysa bu konu ne kadar erken konuşulursa semptom kontrolü o kadar erken başlatılabilir. Bu ve benzeri zor görüşmelerde uygulanması önerilen yöntem altı basamaktan oluşmaktadır: (18)

1. Hazırlık

a. Ortamın hazırlanması: Etkili iletişim için ortamın uygun hale getirilmesi sağlanmalıdır.

- i. Fiziksel ortam: Görüşme hekim odasında yapılacaksa ortamın sessiz ve özel olması, görüşme sırasında her iki tarafın dikkatini dağıtacak uyaranlar bulunmaması (telefon gibi) önemlidir. Görüşme hastanın odasında yapılacaksa, ortamın hastaya ait olduğu unutulmamalı ve yatak kenarına otururken bile izin alınarak hastaya saygı gösterilmelidir.

Görüşme odasında hasta ve yakınlarının da oturması için yeterli koltuk bulunmalıdır. Üzücü konular konuşulacağı için her zaman kâğıt mendil bulundurulmalıdır. Hekim mümkünse bir otorite izlenimi uyandıran masa gerisindeki konumu yerine, hastanın yanındaki bir koltuğa oturmayı tercih etmelidir. Masanın arkasından çıkıp hastanın yanına oturmak ve aynı göz hizasında olmak, eşit ve daha dostça bir ortam yaratılmasını sağlar.

- ii. Görüşme ortamı: Hasta ile görüşme için yeterli zaman ayrılmalıdır. Hekimin kısıtlı zamanı varsa elden geldiği kadar telaşsız ve hastaya yoğunlaşarak görüşmeyi gerçekleştirmelidir. Güler yüzlü olmalı ve dostça davranmalıdır. Hastanın tüm duygularını kabul etmeli ve hastalığının hastanın yaşamını ne kadar etkilediğini anlamaya çalışmalıdır. Dinlerken ve konuşurken hasta ile göz temasında olmak, güven duygusunun gelişmesini sağlar. Görüşmede hasta yakınlarından birinin de bulunması hasta tarafından fark edilmeyen veya anlaşılmayan bilgilerin daha sonra kendisine iletilmesi için yararlı olur.

b. Hastanın durumu ile ilgili bilginin güncellenmesi: Dosya bilgilerinin, tanının ve son laboratuvar sonuçlarının gözden geçirilmesi önemlidir. Yeni tanı alan hastalarla konuşmadan önce de dosya bilgisine ulaşılması yararlı olur. Hastalıkla ve tanı konma aşamaları ile ilgili ön bilgiler, konuya hakim olmamızı sağlar. Hastalıkla ilgili bilgimizi yoklamamız ve hasta ile hangi tedavi seçeneklerini konuşacağımız konusundaki kararlarımızı önceden gözden geçirmemiz de yararlı olacaktır.

2. Araştırma

Ne bildiğini ya da neden kuşkulandığını anlamak için hastaya açık uçlu sorular yöneltilmelidir. Hastanın kötüleşen hastalık bulguları konusundaki yorumu, tedavi yanıtı ile ilgili düşünceleri gibi bilgiler, hastanın hastalıkla ilgili beklentilerini anlamamızı sağlar. Bu amaçla “Ağrınız arttığında ne düşündünüz”, “Hastalığınızla ilgili ne düşünüyorsunuz” gibi sorulardan yararlanılabilir.

3. Değerlendirme

“Hasta ne kadar bilmek istiyor?” Hastanın kültürü, eğitimi ve dini inançları bu du-

rumu belirler. “Bazı kişiler kendileri ile ilgili tüm bilgileri öğrenmek isterler. Siz nasıl istiyorsunuz” veya “Sonuçları değerlendirerek neyin kötü gittiğini anlatmamı ister misiniz” şeklinde sorular sorulabilir. Bazen hastalar durumlarının yakınlarına açıklanmasını isterler. Durumları ile ilgili o sırada görüşmek istemeyenlere daha sonraki bir tarihe randevu verilebilir.

4. Bilgi Paylaşma

Bilgiyi dosdoğru, basit ancak duyarlı bir şekilde verin. “Size film sonuçlarınızda tümörde ilerleme olduğunu söylemek beni çok üzüyor” gibi. Biraz bilgi verdikten sonra hazmedilmesi için bekleyin. Belli aralarla anlaşılıp anlaşılmadığınızı kontrol edin. Tartışmayı açmak için sessizlikten ve vücut dilinden yararlanabilirsiniz.

5. Hasta ve Yakınlarının Duygularına Karşılık Verme

Ağlamaya başlayan, anksiyete gelişen, korkan veya suçlanan hasta veya yakınlarının duygularına karşılık verilmelidir. Aslında bu davranış tüm görüşme boyunca hissedilen duygular için geçerlidir: “Bu durumun farklı olmasını isterdim”, “Bana anlattıklarım ile ilgili ne hissettiğinizi söyler misiniz?”

6. Özetleme ve Plan Yapma

Anlatılanlar özetlenir ve hasta ile ailesinin hem o sırada hem de gelecekte neler yapılacağı konusunda bilgisi pekiştirilir. Daha sonraki görüşme planlanır ve zamanı belirlenir.

Çağdaş tıbbın tüm olanaklarının kullanılmasına karşın tedavimizin başarısız olduğu ve hastalığın kontrol dışı seyrettiği, hatta ölümün beklendiği son dönem, hasta ve yakınları için olduğu kadar hekimler ve sağlık personeli için de zordur. Hasta ve hasta yakınlarında sevdikleri kişiyi kaybediyor olmanın getirdiği üzüntü, kaygı ve korku vardır. Hekimde de öğrenip benimsemiş olduğu iyileştiricilik rolü yerine, hastayı ölüme terk etmenin getirdiği huzursuzluk ve üzüntü baskındır. Hekimler uzun zamandır tanıdıkları hastalarından bile ölüm yaklaşınca uzaklaşmaya başlarlar. Ölmeden önce onlarla vedalaşmaktan kaçınırlar. Duygusallaşma ve ağlama kaygısı veya hastalıkla baş edememenin getirdiği suçluluk duygusuyla bu şekilde davrandıkları düşünülebilir. Ancak hastalar onlarla vedalaşmak istemektedir. Bir hasta, hekimine, yaşamının sonunda bir teşekkür etmek ve onu tüm çabaları nedeniyle kutlamak istediğini söylemiştir. Yaşamının sonuna gelmiş hastalarla iletişim kurmak bize çok daha fazla insanca duygular yaşatacaktır. En önemlisi, bu dönemde hastasıyla iyi iletişim kuran hekim, ona ağrısız ve sevdiklerinin arasında huzurla karşıladığı “insana yakışır bir ölüm” sağlamanın onurunu yaşayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Back AL, Arnold RM, Baile WF, et al. Approaching difficult communication tasks in oncology. *CA Cancer J Clin* 2005; May-Jun;55(3):164-77.
2. Back AL, Arnold RM, Baile WF, et al. Efficacy of communication skills training for giving bad news and discussing transitions to palliative care. *Arch Intern Med* 2007; Mar 12;167(5):453-60.
3. Garcia HB, Lee PCY. Knowledge about cancer and use of healthcare services among hispanic and Asian-American older adults. *J Psychos Oncol* 1989;6:157-77.
4. Ozdoğan M, Samur M, Artac M, et al. Factors related to truth-telling practice of physicians treating patients with cancer in Turkey. *J Palliat Medicine* 2006;9; 1114-9.
5. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*, 4th ed. NY: Oxford Universitypress; 1994.
6. Ozdogan M, Samur M, Bozcuk HS, et al. "Do not tell": what factors affect relatives attitudes to honest disclosure of diagnosis to cancer patients? *Support Care Cancer* 2004; 12:497-502.
7. Hu WY, Chiu TY, Chuang RB, et al. Solving family related barriers to truthfulness in case of terminal cancer in Taiwan. A professional perspective. *Cancer Nurs* 2002; 25:486-92.
8. Mystakidou K, Liossi C, Vlachos L, et al. Disclosure of diagnostic information to cancer patients in Greece. *Palliat Med* 1996; 10; 195-200.
9. Grassi L, Giraldi T, Messina EG, et al. Physicians' attitudes to and problems with truth telling to cancer patients. *Support Care Cancer* 2000; 8;40-5.
10. Gordon D. *Embodying illness, embodying cancer*. *Culture Med Psychiatry* 1990;14; 275-97.
11. Ali NS, Khalil HZ, Yousef W. A comparison of American and egyptian cancer patients' attitudes and unmet needs. *Cancer Nurs* 1993;16; 193-203.
12. Sen M. *Communication with cancer patients: the influence of age, gender, education and health insurance status*. *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 809;514-24.
13. Butow PN, Maclean M, Dunn S M, et al. The dynamics of change: Cancerpatients' preferences for information, involvement and support. *Annals of Oncol* 1997; 8; 857-63.
14. Smith RC. *Patient centered interviewing: an evidence-based method*. Philadelphia: Lippincott Williamsand Wilkins; 2002.
15. Gabrijel S, Grize L, Helfenstein E, et al. Receiving the diagnosis of lung cancer: Patient recall of information and satisfaction with physician communication. *J Clin Oncol* 2008 Jan 10;26(2):297-302.
16. Baile WF, Glober GA, Lenzi R, et al. Discussing disease progression and end-of-life decisions. *Oncology* 1999; 13: 1021-31.
17. Emanuel EJ, Young-xu Y, Levinski NG, et al. Chemotherapy use among medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med* 2003; 138:639-43.
18. Buckman R. *How to break bad news: A guide for healthcare professionals*. Baltimore: Johns-Hopkins; 1992.p. 65-171.

KOAH ve Akciğer Kanseri

Arzu MİRİCİ

Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), toplam dünya nüfusunun %7,8 - %19,7'sini etkileyen, önemli bir hastalıktır (1). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, oluşturduğu sorunlar ve yol açabileceği komplikasyonlarla gittikçe yükselen bir mortalite oranına sahiptir; 2020 yılında, dünyada en çok ölüme neden olan 3. hastalık olacağı tahmin edilmektedir (2). Akciğer kanseri ise, dünyada kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olan ve 2008'de gerçekleşen 1,37 milyon ölümlerin nedeni olarak belirlenen, ciddi mortaliteye sahip bir hastalıktır (3).

İki hastalığın pek çok ortak noktası vardır ve bunların başında sigara içimi gelmektedir. Sigara içenlerin %30'unda KOAH, %10'unda ise akciğer kanseri gelişmektedir (4). Sigara içicilerinde KOAH tanısı varlığının, akciğer kanseri riskini 4-5 kat artırdığı gösterilmiştir (5). Kronik obstrüktif akciğer hastalıklı hastaların izleminde akciğer kanseri gelişme insidansı yaklaşık binde 17 olarak bulunmuştur (6). KOAH'lı olguların üçte birinde akciğer kanseri gelişebildiği bilgisi de mevcuttur (7). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alanlarda akciğer kanseri gelişme "risk oranı", KOAH bulunmayanlara göre 2.6 kat daha yüksek bulunmuştur (8).

Akciğer kanseri tanılı hastaların %50-80'inde KOAH varlığı ortaya konulmuştur (9). Bir çalışmada da, akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %90'ının sigara içicisi olduğu ve bu hastalarda gerçekleştirilen spirometrik ölçümlere göre %75'inde KOAH bulunduğu saptanmıştır (10). Ancak bu prevalansın daha düşük olduğu, KOAH prevalansının %22 olarak bildirildiği çalışmalar da bulunmaktadır (8). Ülkemizde ise, %24-36 arasında değişen oranlarda prevalans değerleri tespit edilmiştir (11,12).

Yapılan araştırmalarda, sigara içiminden bağımsız olarak, KOAH'ın da kendi başına akciğer kanseri gelişmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (13). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri birlikteliğinde, sigara içimi kadar, genetik yatkınlığın da önemli rolü olduğu bildirilmektedir (14, 15).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ile Akciğer Kanseri Birlikteliğinin Patogenetik Açıdan Değerlendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri, iki komplike hastalıktır ve ikisinin de gelişiminde genetik yatkınlığın, çevresel faktörlerin ve enflamatuvar süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir (7). Ayrıca bu üç faktörün de birbiriyle ilişkili olduğu ve bu iki hastalığın bir arada görülmesinde başrol oynayabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktörler, hem genetik değişikliklere hem de kronik enflamasyon gelişimine yol açabilmektedir. Meydana gelen enflamasyon ise, genetik değişikliklerin gelişimini kolaylaştırabilmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sigara içimi varlığında, sigara içmeyen KOAH'lılara ve KOAH olmayan aktif sigara içicilerine oranla akciğer kanseri gelişimi için daha uygun bir zemin oluşabilmektedir. Sigara içimi gibi çevresel faktörler, genetik açıdan bazı değişikliklere neden olarak, duyarlı zeminin de varlığında, bu hastalıkların ayrı ayrı veya birlikte gelişimine yol açabilirler. Sigara içme süresinin uzunluğu da, kronik hava yolu enflamasyonu süreci nedeniyle bu seyri kolaylaştırmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında meydana gelen bu kronik hava yolu enflamasyonu, hem sigaranın oluşturacağı kanserojen etkiyi artırmakta, hem de bu süreçte görülen oksijen radikalleri gibi oluşumlarla doğrudan tümör başlatıcı etki yapabilmektedir. Sonuç olarak, sigara içimi ve çevresel toksinlerin, genetik açıdan duyarlı kişilerde, hava yollarında enflamasyon ve hasara neden olarak, displastik ve neoplastik değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir (13).

Genetik Değişiklikler

Alfa-1 antitripsin yokluğunun veya eksikliğinin, akciğer amfizemi gelişmesi açısından risk faktörü olduğu gibi, akciğerde direkt veya indirekt olarak doku hasarına yol açtığı için, akciğer kanseri gelişme riskini de artırabileceği sanılmaktadır (16). Özellikle alfa-1 antitripsin ile ilgili homozigot anormal alelin bulunduğu kişilerde akciğer kanseri riskinin 2 kat arttığı belirtilmektedir (17).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda, genetik değişiklikler üzerinde durulmuş ve her iki hastalıkla da ilişkili

olabilecek pek çok gen ve kromozomal varyant ile ilgili ileri araştırma yapılmıştır. Bu gen ve kromozomal bölgelerin iki hastalıkla da ilişkili olabilecekleri glutatyon S-transferaz1 (GSTM1), 4q22, 4q31, 5q33, 6p21 ve 15q24-25 olarak belirtilmektedir (9) (Tablo 1).

ADAM19, disintegrin ve metalloproteinaz domain 19; AGER, Gelişmiş glikozilasyon son ürüne özgü reseptör; BAT3, HLA-B ilişkili transkript 3; CHRNA, Kolinerjik reseptör, nöronal nikotinik, Alfa; CRR9, Sisplatin direnç ilişkili protein; FAM13A; GPR126, G protein reseptör 126; GSTCD, glutatyon S-transferaz, C-terminal içeren; GSTM1, glutatyon S-transferaz Mu1; GYPA, glikoforin A; HHIP, *hedghog interacting* protein; HTR4, 5-hidroksitriptamin reseptör 4; IL6R, interlökin-6 reseptör; OGG1, 8-2 Oksoguanin DNA glikozilaz; SNP, Tek nükleotit polimorfizmi; SOD3, superoksit dismutaz 3; TERT, telomeraz ters transkriptaz; TGF- β , Dönüştürücü büyüme faktörü- β ; TNF- α , tümör nekroz faktör- α ; TP53, transformasyon ilişkili protein 53; XPD, Kseroderma pigmentozum Grup D proteini; XRCC3, X- ışını tamir geni protein 3.

Tablo 1: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) ve Akciğer Kanseri ile ilişkili Olası Kromozomal Lokuslar ve/veya Aday Genler (9).

Çalışma Tipleri	KOAİ	Akciğer Kanseri
Aday genler	GSTM1	GSTM1
	TGF- β 1 (rs 1800470)	XRCC3 (T241M)
	TNF- α (rs 1800629)	XPĐ (K571Q)
	SOD3 (rs 1799896)	TP53 (R72P)
		OGG1 (S326C)
Genomlar (kromozomal lokuslar)	1q23 (IL6R)	1q21 (CRP)
	4q22 (FAM13A)	4q22 (FAM13A)
	4q24 (GSTCD)	
	5q33 (HTR4/ADAM19)	5q33 (ADAM19)
	6q24 (GPR126)	5p15 (CRR9/TERT)
	15q25 (CHRNA)	15q25 (CHRNA)
	4q31 (HHIP/GYPA)	4q31 (HHIP/GYPA)
	6p21 (BAT3/AGER)	6p21 (BAT3)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri gelişiminde yer alabilecek ortak genler ise şunlardır: CHRNA-3, CH-RNA5, CHRNb-4, TP53 P21 ve RB-1 (18). Bu genlerinde mutasyon bulunan kişilerin, akciğer kanseri ve KOAH gelişimi açısından daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir (7).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanserinde ortak kromozomal değişikliklerle ilgili, 15q24/25'deki nikotinik asetilkolin reseptör gen üzerinde yer alan değişikliklerin, akciğer kanseri ve amfizem hastalığında ortak bir risk faktörü olabileceği üzerinde durulmuştur (19). Aynı şekilde, 6q ve 12p üzerindeki genlerde de ortak bir işlevin söz konusu olabileceği düşünülmüştür (4, 20). Kromozom 6q'nun akciğer kanseri ve bozulmuş akciğer fonksiyonları ile, 12'nin ise, akciğer kanseri, KOAH ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (21). 4q31 ve 4q22'nin, KOAH ve akciğer kanseri gelişimi riskini azalttığı ileri sürülmüştür (22).

Son çalışmalarda, sigara içen KOAH hastalarının ve akciğer kanserli olguların balgamlarında "mikrosatellit DNA instabilitesi" saptanmış ve bunun her iki hastalığın patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (23).

Son zamanlarda, DNA'daki çift iplikli kırıkların özellikle sigara içenlerde KOAH patogenezi ile ilişkili olabileceği, sigaranın bırakılmasından sonra bile varlığını sürdüren DNA hasarının, akciğer kanseri gelişimi ile ilgili olabileceği düşüncesi mevcuttur (24).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri birlikteliğinde, epigenetik değişikliklerin de olabileceğinden söz edilmektedir. Epigenetik modifikasyonlar, DNA sıra yapısında değil ama genlerin sunumu ve ilgili hücrelerde fonksiyon değişikliklerini kapsamaktadır (7). Sigara içimine bağlı olarak gelişen oksidatif stres ve enflamatuar değişikliklerin, epigenomlarda genetik değişikliklerden çok, epigenetik modifikasyonlara yol açtığı belirtilmektedir (5). Bu değişiklikler, en çok DNA metilasyonu ve histonların değişimlerini içermektedir. Epigenetik değişimlerde rol oynayan başlıca enzimler DNA metil transferaz, histon asetilaz/deasetilaz ve histon metiltransferaz/demetilaz'dır (5). Bu modifikasyonlardan, KOAH ve akciğer kanseri ile ilişkili kromatine bağlı gen ekspresyonu, apoptozis, anti-oksidanlar, büyüme faktörleri ve tümör süpresör genler etkilenebilmektedir (25, 26). Bu enzimler KOAH, akciğerde tümör gelişimi ve progresyonu ile ilgili önemli rollere sahiptir.

Enflamatuar Değişiklikler

KOAH'ta uzun süreli sigara dumanına maruziyet, hem hava yollarında hasar gelişmesine, hem de kronik enflamatuar bir sürecin başlamasına neden olur (4). Yukarıda bahsedildiği gibi, bu kronik enflamasyon, KOAH ile akciğer kanseri arasında bir köprü görevi görmektedir ve önemli bir rol oynamaktadır (27).

Kronik enflamasyon ile meydana gelen oksidatif stres ve oksijen radikalleri, solu-

num yolu mukoza hücrelerinde DNA hasarına neden olarak, düzensiz proliferasyon ve tamir mekanizmasında bozukluklar gibi bazı değişikliklerin oluşmasına yol açar (7). Onkogen aktivasyonu, tümör süpresör gen inaktivasyonu, apoptozisin önlenmesi ile atipik hücreler çoğalabilmektedir. Enflamasyonun devamı ile birlikte, kronik enflamatuar destrüksiyon, bazal hücrelerde metaplazik ve displazik değişiklikler ile, epitelyal örtüde mezenkimal yönde değişiklikler ortaya çıkar; böylece hem tümör başlatıcı, hem de tümör gelişimini kolaylaştırıcı özellikler ile birlikte, neoplastik değişikliklerin başladığı süreç gelişebilir (28). Hastalarda artmış enflamatuar yanıt ile birlikte, hava yolu epiteli ve matrikste *remodeling* ve bu duruma özgü büyüme faktörü salımı ile matriks metalloproteinaz (MMP) artışı söz konusudur (29, 30, 31). Enflamatuar reaksiyon ve oksidatif stres ile KOAH'ta gelişen *remodeling* süreci ile meydana gelen epitelyal mezenkimal dönüşüm (EMD), genetik yatkınlığı da olan kişilerde akciğer kanseri gelişme riskini artırmaktadır. EMD, KOAH'ta hava yolu *remodeling*'inde ifade edilen, akciğer kanseri de dahil epitelyum kökenli kanserlerin gelişiminde prekürsor olarak bilinen bir süreçtir (32, 33). Matriks *remodeling* ve büyüme faktörleri salımının EMD'de etkisi büyüktür; bu etkinin özellikle kollajen 1 üzerinden gerçekleşebildiği söylenmektedir (32). Özellikle epitelyal hücrelerin mezenkimal örtüye benzer hücrelere dönüşmesi, kararsız hücrelerin önce atipik, sonra da malign karakterli hücrelere dönüşümünü kolaylaştırmaktadır. Skuamöz hücre metaplazisi ve hücre atipisi gibi sigara içimine bağlı değişiklikler, akciğer kanseri gelişimini sağlayan hücresel özelliklerdir.

Her ne kadar KOAH'taki kronik enflamatuar süreçte meydana gelen makrofaj, T-lenfosit ve nötrofillerin, kanserojen hücreleri yok edebileceği düşünülse de, yine bu enflamasyon nedeniyle ortaya çıkan tümör gelişimine uygun ortamda, bir şekilde bu hücreler antitümöral aktiviteden kendilerini koruyabilmektedirler (27).

Mediyatörler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik enflamasyonda rol alan bazı mediyatörler, tümöral sürecin gelişimine katkıda bulunurlar. Bu mediyatörler arasında *transforming* büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ile tetiklenen faktör (HIF), galaktin-3, nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve bazı kimokin ile prostaglandinler yer almaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem gelişiminde önemli bir yere sahip olan proteinazlardan salınan TGF- β ve VEGF gibi maddeler, tümör gelişimine ve metastatik sürecin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (27). Bu maddeler, yukarıda da sözü edilen ve KOAH'ta tümöral sürecin gelişiminde önemli bir yere sahip olan epitelyal hücrelerin mezenkimal yapıya dönüşmesine yardımcı olmaktadır.

Pulmoner Fonksiyonlara Göre Akciğer Kanseri ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Birlikteliği

Basit spirometrik ölçümlerle tespit edilen hava yolu obstrüksiyonunun akciğer kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (34). KOAH hastalarında FEV₁'in, diğer faktörlerden bağımsız olarak akciğer kanseri gelişimi açısından belirleyici bir etken olduğu gösterilmiştir. Düşük FEV₁ değerinin akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü oluşunun, kalıtıma bağlı olduğu öne sürülmüştür (35). Sigara içmeyen ama FEV₁'i düşük olan kişilerde akciğer kanseri riskinin daha yüksek olması da bunun bir göstergesidir (36).

Sigara içen ve FEV₁ değeri düşük olan kişilerin, sigara içen ancak akciğer fonksiyonları normal olanlara göre akciğer kanserine yakalanma riskinin 4-6 kat arttığı ortaya konulmuştur (37). Beklenen FEV₁ değerinin %10 azalmasının bile, akciğer kanseri riskinin yaklaşık 3 kat artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili olan akciğer rezervi ne kadar düşük olursa, akciğer kanseri gelişme riski o kadar yüksektir. Bir çalışmada, hafif KOAH olgularında akciğer kanseri gelişme riskinin, akciğer fonksiyonları normal olanlara göre daha yüksek olduğu, orta ve ağır KOAH'ta ise bu riskin anlamlı derecede yükseldiği belirlenmiştir (35). FEV₁ değeri %70'in altında olanlarda akciğer kanseri gelişme yüzdesinin %8,8 olmasına karşılık %85'in üzerinde olanlarda bu oran %2 bulunmuştur (39). Düşük FEV₁'li KOAH hastalarında, akciğer kanserine bağlı mortalite oranları da daha yüksek bulunmuştur (40). Sigara içen akciğer kanseri olgularında %50-80 gibi yüksek bir prevalansta düşük FEV₁ değeri bulunması, FEV₁'in sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski açısından önemli bir biyolojik marker olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (40).

Ancak bazı çalışmalarda da, bu durumun tersine, GOLD Evre I-II'de, yani hava yolu darlığının daha hafif şiddette olduğu hastalarda, akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu iddia edilmiştir (6). Bunun olası nedeni ise, ağır KOAH olgularında immün sistemin sürekli uyarılması ve bu durumun akciğer kanseri gelişme riskini azaltması olarak gösterilmiştir (13).

Klinik

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava akımında kısıtlanma olmasının, akciğer kanseri gelişimine yardımcı olabileceği bilinmektedir. Bu teori, hava akımı kısıtlılığından dolayı kanserojen maddelerin akciğerden temizlenememesi ve bu durumun, akciğer kanseri gelişimine zemin hazırlaması düşüncesine dayanmaktadır (41).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri birlikteliğinde, şüphesiz en önemli ortak risk faktörü sigara içimidir. Akciğer kanserli hastaların çoğunda, KOAH ve sigara içme öyküsü bulunmaktadır. Sigara içimi dışında, çevresel ve pasif maruziyetler de, KOAH ve akciğer kanseri gelişimi için güçlü risk faktörleridir.

Ayrıca, vücut kitle indeksi düşük ve yaşlı KOAH hastalarında daha sık akciğer kanseri geliştiği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda gelişen sebepsiz kilo kaybı, uygun tedaviye rağmen gerilemeyen atak bulguları, lokalize bölgelerde ortaya çıkan ağrılar ve uzamış öksürük varlığı, bu hastalarda akciğer kanseri ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Akciğer Kanseri Tipi

Sigara içmekte olan KOAH hastalarında, skuamöz hücreli akciğer kanseri histolojik alt tipinin gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (39). Bu durumun, sigara içenlerde skuamöz hücre metaplazisi ve hücre atipisinin daha sık, bunun da akciğer kanseri gelişiminin habercisi olabilmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir.

Cinsiyet

Akciğer kanseri ile KOAH arasındaki birlikteliğin, sigara içme oranı daha yüksek olarak görülen erkek cinsiyette daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, akciğer kanseri olan erkeklerde KOAH sıklığının kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (42, 43). Akciğer kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerin yaklaşık dörtte üçü, kadınların ise yaklaşık yarısında KOAH varlığı saptanmıştır (15, 44). Bir başka çalışmada ise, preinvazif akciğer kanseri lezyonu bulunan KOAH hastalarının %56'sının erkek, %44'ünün ise kadın olduğu gösterilmiştir (37).

Ancak son yıllarda, özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda sigara içiminin artmasıyla, kadınlarda da bu birlikteliğin görülme sıklığında artış olmaktadır. Sigara içen kadın KOAH hastalarının, akciğer kanseri gelişimine daha duyarlı olduklarını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (45). Aynı yoğunluk ve sürede sigara içen veya dumanına maruz kalan kadınlarda, erkeklere göre akciğer kanseri gelişme riski 1,5 kat yüksek bulunmuştur (46). Bir başka çalışmada, sigara maruziyeti ile kadınlarda erkeklere göre p53 geninde daha yüksek oranda DNA hasarının olduğu ve sigara içen kadınların erkeklere göre akciğer kanseri için daha yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir (47). Sigara içen kadınlarda, içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme insidansının yaklaşık 5 kat arttığı saptanmıştır (48). Bu yüzden,

sigara içen kadınlar, KOAH açısından olduğu gibi, akciğer kanseri gelişimi açısından da ciddi bir risk potansiyeline sahiptir.

Prognoz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda akciğer kanserinin varlığı, prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Akciğer kanseri, KOAH'ta gelişen mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (49). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanılı hastalarda, akciğer kanserine bağlı mortalite %4-33 arasında bulunmuştur (41). Turner ve arkadaşlarının bir çalışmasında, amfizemlilerde ve amfizem ile kronik bronşit birlikteliğinde akciğer kanserine bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (50).

Diğer taraftan, akciğer kanseri olgularında KOAH varlığı, hem gelişen KOAH alevlenmeleri, hem de ameliyat olan akciğer kanseri hastalarında KOAH nedeniyle gelişen postoperatif komplikasyonlar nedeniyle prognozu kötü yönde etkilemektedir. Akciğer kanseri ile KOAH birlikteliği olan hastalarda, operasyon, kemoterapi, radyoterapi gibi bağışıklık sistemini olumsuz etkileyen durumlarda KOAH alevlenmesi daha sık görülebilmekte ve bu, mortalite riskinde artışa yol açabilmektedir (43). Bir çalışmada, akciğer kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalımın KOAH'ın da bulunduğu olgularda, KOAH olmayanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (51).

Akciğer kanserinde erken tanı prognozu etkileyen en önemli faktördür ve bu özellik tarama programlarının önemini artırmaktadır. Tarama çalışmalarında anketle sorgulama ve spirometrik değerlendirme ilk aşamada kullanılacak düşük maliyetli yöntemlerdir; yüksek riskli olgularda ise balgam sitoloji ve bilgisayarlı toraks tomografisinin kullanılabilmesi ifade edilmektedir (52).

Tedavi

Akciğer kanseri saptanan hastalarda tanı anında rezeksiyona uygunluk durumu yaklaşık %15 olarak belirtilmektedir (53). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, mevcut akciğer fonksiyonları nedeniyle rezeksiyonu tolere edip edememe durumu belirleyici sorudur. KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri nedeniyle ameliyat edilmenin relatif riski, bir çalışmada %4.6 olarak bulunmuştur (54). Bu riskin nedeni, operasyon sonrası gelişen birtakım komplikasyonlar ve solunum yetmezliğidir (55). Bu hastalarda olası bir komplikasyon riski, ölçülen FEV₁ değeri ile uyumludur (55). Ancak hastalardaki preoperatif ve hesaplanan postoperatif FEV₁ değerlerinin operasyonun riskini belirlemede yetersiz kalabileceği, DL_{CO} ölçümünün bu konuda daha belirleyici

olabileceği belirtilmektedir (7). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda akciğer kanseri prognozunu en olumsuz etkileyen durumlardan birinin, düşük rezeksiyon oranı olduğu bilgisi de unutulmamalıdır.

Operasyon planlanan KOAH ile akciğer kanseri birlikteliği konusunda birkaç önemli nokta bulunmaktadır. Bunlardan ilki, hastanın mümkün olabilecek en az invazif cerrahi yöntemle ameliyat edilmesidir. Bir diğer önemli nokta da, ameliyat öncesi dönemde hastanın KOAH için en uygun ve etkili tedaviyi alıyor olmasıdır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan akciğer kanserli hastalarda radyoterapi, cerrahinin uygun olmadığı olgularda iyi bir alternatif olarak düşünülebilir.

Son yıllarda gündemde olan ve mevcut konu ile ilgili ileri çalışmaları devam eden hedefe yönelik tedaviler, KOAH tanılı akciğer kanseri hastalarında sağkalım süresi ve yaşam kalitesinin artırılması yönünde olumlu işaretler vermektedir.

KAYNAKLAR

1. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2013.*
2. *Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: 442.*
3. *National Cancer Institute. SEER Statistics and Facts. [Accessed 25 July 2011.] Available from URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.*
4. *Sin DD, Man SF. Impact of cancers and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2008 Mar;14(2):115-21.*
5. *Sundar IK, Mullapudi N, Yao H, et al. Lung cancer and its association with chronic obstructive pulmonary disease: update on nexus of epigenetics. Curr Opin Pulm Med 2011;17:279-85.*
6. *de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstruction pulmonary disease—incidence and predicting factors. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 913-9.*
7. *Metintaş M. Özel durumlarda KOAH. İç: Ulubay G, Yıldız Ö, editörler. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları. Ankara: 2013. p. 457-81.*
8. *Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2011;6:e17479.*
9. *Young R, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. Respirology 2011;16:1047-55*
10. *Lopez-Encuentra A, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study of 2992 patients. Lung cancer 2002; 35: 263-9.*
11. *Çilli A, Özdemir T, Özbudak Ö, ve ark. Akciğer kanserli hastalarda KOAH birlikteliği. Solunum 2003; 5(1): 20-4.*
12. *Gönlügür U, Akkurt İ, Kaptanoğlu M, Efeoğlu T. 80 primer akciğer kanserinin retrospektif analizi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 2: 59-63.*
13. *Schroedel C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients*

- with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012 Mar;18(2):131-7.
14. Wan ES, Silverman EK. Genetics of COPD and emphysema. *Chest*. 2009; 136(3):859-66.
 15. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125:1929-40.
 16. Yang P, Bamlet WR, Sun Z, et al. Alpha1-antitrypsin and neutrophil elastase imbalance and lung cancer risk. *Chest* 2005; 128: 445-52.
 17. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1097-103.
 18. Caramori G, Casolari P, Cavalleco GN, et al. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011 Jul;43(7):1030-44.
 19. Lambrechts D, Buysschaert I, Zanen P, et al. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 1;181(5):486-93.
 20. Young RP, Whittington CF, Hopkins RJ, et al. Chromosome 4q31 locus in COPD is also associated with lung cancer. *Eur Respir J* 2010; 36: 1375-8.
 21. Caramori G, Papi A. Pathogenic link between chronic obstructive pulmonary disease and squamous cell lung cancer. *Expert Rev Res Med* 2007; 1: 171-5.
 22. Young RP, Hopkins RJ, Whittington CF, et al. Individual and cumulative effects of GWAS susceptibility loci in lung cancer: associations after sub-phenotyping for COPD. *PLoS One* 2011 Feb 3;6(2):16476.
 23. Spandidos, DA, Ergazaki, M, Hatzistamou, J, et al. Microsatellite instability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Rep* 1996;3:489-491.
 24. Aoshiba K, Zhou F, Tsuji T, Nagai A. DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Eur Respir J* 2012; 39:1368-76.
 25. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* 2007; 447:407-12.
 26. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41:87-95.
 27. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2009 Aug;9(4):375-83.
 28. Kern JA, McLennan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw-Hill Companies: New York; 1998.p.1695-9.
 29. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 222-32.
 30. Yang IA, Relan V, Wright CM et al. Common pathogenic mechanisms and pathways in the development of COPD and lung cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15: 439-56.
 31. Potton E, McCaughan F, Janes S. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *RespirMed* 2009; 5: 34-7.
 32. Sohal SS, Reid D, Soltami A, et al. Reticular basement membrane fragmentation and potential epithelial mesenchymal transition is exaggerated in the airway of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2010; 15: 930-8.
 33. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-8.
 34. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 307-11.
 35. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low function and incident lung cancer in the United States. Data from the first National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up.

- Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-80.
36. Strange C. COPD and lung cancer: are they both airways diseases? *Chest* 2010; 138: 1289-90.
 37. Wang Z. Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: the missing link. *Chin Med J* 2013;126 (1):154-65.
 38. Calabro E, Randi G, Vecchia CL, et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programs. *Eur Respir J* 2010; 35: 146-51.
 39. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-7.
 40. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 265-74.
 41. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014 Oct 10;5(4):660-6.
 42. Kırkıl G, Deveci F, Deveci SE. Akciğer kanserli olgularda kronik obstrüktif akciğer hastalığı sıklığı. *FÜ Sağ BilTip Derg* 2011; 25 (2): 87 – 92.
 43. Dean G. Lung cancer and bronchitis in Northern Ireland, 1960–1962. *BMJ* 1966; 5502: 1506-14.
 44. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129: 1305-12.
 45. Ben-Zaken Cohen S, Paré PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):113-20.
 46. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-92.
 47. Kure HH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 mutations in lung tumors: relationship to gender and DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2201-5.
 48. Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: A 25-Year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 289- 98.
 49. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005 Feb 15;142(4):233-9.
 50. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 285-90.
 51. Zhai R, Yu X, Shafer A, et al. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection. *Chest* 2014; 145: 346-53.
 52. Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, et al. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest* 2005; 127: 1140- 5.
 53. Bolliger CT, Koegelenberg CF, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Jul;11(4):301-6.
 54. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2011 Dec;32(4):773-82.
 55. Koegelenberg CF, Plekker D, Bolliger CT. Functional evaluation for treatment. *Eur Respir Mon* 2009; 44: 169-86.

Akciğer Kanseri ve Venöz Tromboembolizm

Pınar Akın KABALAK

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli'yi (PTE) kapsayan venöz tromboembolizmin (VTE) kanser hastalarında normal popülasyona göre 4-7 kat daha fazla görülmesinin yanı sıra, VTE tanısı alan hastaların yaklaşık %20'sinde malignite saptanmaktadır (1). Kanser ile tromboz birlikteliği ilk olarak 1865 yılında Armand Trousseau tarafından tanımlanmış ve bu durum spontan intravasküler koagülasyon ile ilişkilendirilmiştir (2). "Trousseau Sendromu" olarak adlandırılan ve VTE'nin nadir bir formu olan bu sendromun özelliği yüzeysel ven tromboflebitlerinin rekürens göstermesi ve gezici olmasıdır. Bu nedenle *migratuvar tromboflebit* olarak da adlandırılmakta ve sıklıkla pankreas ile akciğer kanserleriyle birliktelik göstermektedir. Zaman içinde yapılan çalışmalar, kanser hücrelerinin prokoagülan sitokinleri aktive etmesi, verilen tedaviler, immobilizasyon ve hastaya bağlı faktörlerin tromboz gelişiminde birlikte rol aldığını ortaya çıkarmıştır (3). Primer ve sekonder profilaksiste kanama ile kontrendikasyonlar dışlandıktan sonra düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilmelidir (4).

Patogenez

Tromboz patogenezini oluşturan üç temel etken (*Virchow triadi*) staz, damar duvarı hasarı ve hiperkoagülopatidir. Kanser zeminindeki hiperkoagülopati ortamının oluşmasında kanser hücresinden salınan prokoagülansitokinlerin (TNF-1, IL-2, VEGF) yanında, immobilizasyon, cerrahi ve ilaçlar da yardımcı rol oynamaktadır. Bu konuda yapılan ilk yayınlarda trombotik komplikasyonların sık olduğu malignitelerin müsin sentezleyen adenokarsinomlar olduğu bildirilse de, müsin salımı olmayan birçok türde de trombotik olayların geliştiği izlenmiştir (5).

Hayvan ve insan kaynaklı tümör dokularıyla yapılan çalışmalarda kanser kaynaklı hiperkoagülopati, doku faktörü (DF) ve kanser prokoagülanları ile açıklanmaktadır.

Doku Faktörü

Doku faktörünün faktör 7 ile oluşturduğu kompleks ile faktör 9 ve 10 aktive olmakta ve koagülasyon kaskadı başlamaktadır. Bir transmembran proteini olan DF'nin salınması onkogen ve tümör süpresör genler tarafından düzenlenmektedir. Tümör diferansiyasyonu azaldıkça DF düzeyi artar. Plazmada DF taşıyan mikro partikül düzeyi ile VTE sıklığı arasında ise doğrusal bir ilişki vardır. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan 64 hastada K-Ras mutasyonu varlığının yüksek DF düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (6, 7, 13). Doku faktörü düzeyi sarkomlar, melanom, nöroblastom, lenfoma, pankreas, kolorektal kanserler ve KHDAK'de yüksek saptanmıştır.

Kanser Prokoagülanları

Kalsiyum bağımlı sistein protez yapısındaki bu maddeler, doku faktöründen bağımsız olarak direkt faktör 10'u aktive etmektedir. Promiyelositik lösemi, malign melanom ile kolon, meme, akciğer ve böbrek tümörleri kanser prokoagülan düzeyinin arttığı malignitelerdir (8).

Yapılan bir hayvan deneyinde, MET onkogeninin uyarılmasıyla plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 ve siklooksijenaz 2 gen aktivasyonu sonucu VTE olay sıklığının arttığı gösterilmiştir (9).

Etiyoloji ve Sıklık

Kanserle ilişkili VTE'de hasta, tümör ve tedaviyle ilgili birçok faktör etiyolojide rol oynamaktadır. Hastayla ilgili faktörler arasında ileri yaş, kadın cinsiyeti, ırk, enfeksiyon, pulmoner hastalıklar, düşük performans durumu, obezite ve renal hastalık varlığı VTE insidansını artırmaktadır. Özellikle daha önceden VTE öyküsü bulunması, bu riskte 6-7 kat artışa yol açmaktadır (3).

Tümöre bağlı faktörler arasında primer kanser bölgesi, evre ve histolojik tip sayılabilir. Bütün malignitelerde VTE riski tanı anından sonraki ilk dönemlerde daha yüksektir. Pankreas, mide, akciğer, uterus, böbrek ile over trombojenik malignitelerdir ve kanserle ilişkili VTE'de akciğer kanseri %21 oranında rol oynamaktadır (10).

Akciğer kanserinde VTE insidansı %7,3-13,6 arasında değişmekte ve çoğunlukla KHDAK'de ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan akciğer kanseri tanılı 281 hastanın incelendiği bir çalışmada, vasküler olay sıklığı %6,04 bulunmuş ve görülen 17 vasküler olayın 14'ü VTE olmuştur. KHDAK tanılı hastalar için hücre alt tipleri

incelendiğinde, ilk 6 ayda VTE gelişme sıklığı adenokarsinom için %9,9, yassı hücreli karsinom için ise %7,7 olarak belirlenmiştir (11, 12, 13).

Tedaviyle ilgili faktörler arasında kanser cerrahisi, hastanede uzun yatış, kemo-terapi (KT) (özellikle sisplatin), anti-anjyogenik tedaviler, hormon tedavileri, santral venöz kateter varlığı, kan ürünü replasmanları ve eritropoezi uyarıcı ajanlar sayılmaktadır (3). Hedefe yönelik tedavilerden bevasizumab (anti-VEGF) kullanımının VTE riskini %1,33 artırdığı saptanmıştır. Sorafenib, sunitinib, erlotinib ve gefitinib ile de vasküler olaylar görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı raporlanmamıştır (13).

Hemogram parametrelerinden trombositoz varlığının VTE sıklığını artırması nedeniyle yüksek riskli hasta gruplarında KT sürecinde primer profilaksi verilmesi önerilmektedir (14). Bunun yanında D-dimer yüksekliği, artmış C-reaktif protein (CRP), anemi, lökositoz ve yüksek P selektin düzeyleri de tromboza yatkınlığı artırmaktadır.

Kanser Cerrahisi ve Venöz Tromboembolizm

Her ne kadar hem kanser varlığı hem de majör cerrahi ayrı ayrı VTE için risk oluştursa da, kanserin etkilediği organlara ve rezeksiyon işlemlerine bağlı olarak postoperatif dönemde farklı oranlarda VTE gelişmektedir. Meme rezeksiyonlarında VTE sıklığının çok az olmasına karşılık, intraabdominal ve pelvik malignite cerrahilerinde bu oran çok yükselmektedir. Kanser cerrahisi geçiren 43.808 hastada postoperatif birinci ay içinde gelişen VTE sıklığının incelendiği bir çalışmada, meme cerrahisinde %0,3 olan oran, özofajektomide %7,3 saptanmıştır. Akciğer rezeksiyonları sonrasında ise VTE sıklığı %2,3 olarak bildirilmiştir. Tüm cerrahi tiplerinde ise ileri yaş, hastanede uzun yatış, yüksek vücut kitle indeksi, sık kan ürünü transfüzyonları ve enfeksiyonlar VTE sıklığını artıran parametrelerdir (15).

Santral Venöz Kateter ve Tromboz

Hematoloji ve onkoloji hastaları için vazgeçilmez olan kateterler, tedavi uygulama sürecini kolaylaştırdığı kadar tromboza yatkınlığı da artırmaktadır. Kateterin yarattığı endotel hasarı ve enflamasyon bu sürecin ana nedenidir ve sıklıkla üst ekstremitenin yüzeysel ve derin venlerinde gelişir. Yüzeysel tromboflebitler genellikle kateterin çekilmesiyle kendi kendini sınırlar ancak derin ven trombozu %6 oranında PTE'ye yol açmaktadır. Katetere bağlı trombozda en önemli risk faktörü, kateterin büyüklüğü yani lümen sayısının fazlalığıdır. Periferik olanlarda risk santral yerleşimli kateterlere göre daha fazladır. Ayrıca kateter ucunun vena kava superiora ya da sağ atriuma yakınlığı ve kateter bakımının yetersiz olmasıyla gelişen enfeksiyon, VTE riskini artıran diğer faktörlerdir (16).

Klinik Bulgular ve Tanı

Venöz tromboembolide de tanı süreci şüphe ve fizik muayeneye başlayıp laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle doğrulanır. Ekstremitede çap farkı, ağrı ve sıcaklık artışı DVT'yi düşündürürken, ani gelişen göğüs ağrısı, hipoksemi, siyanoz ve dispne varlığı PTE'nin habercisidir. Normal popülasyonda kullanılan D-dimer değerinin negatif tahmin değeri malignite varlığında düşmektedir. Çünkü bu hastalarda salınan prokoagülan sitokinler fibrin formasyonunu sürekli uyarmakta ve D-dimer düzeylerinin zaten yüksek saptanmasına neden olmaktadır. O yüzden kesin tanıda görüntüleme yöntemleri önemlidir. DVT tanısında venografiye iyi bir alternatif olacak kadar değerli olan kompresyon ultrasonografinin duyarlılığı %97'dir (17).

Pulmoner tromboemboli tanısında ise, normal popülasyonda olduğu gibi, bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi (BT-anjiyo) altın standarttır. Bin dört yüz on yedi hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, pulmoner sintigrafiye göre %5 daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Çünkü kanser dokusu ve ona bağlı komplikasyonlar (pnömoni, obstrüksiyon vs.) ile radyoterapi ve cerrahi gibi uygulanan tedaviler sonucu akciğer dokusunda ventilasyon ve perfüzyon uyumsuzluğu gelişmektedir. Ayrıca BT-anjiyo ile, PTE tanısı koyabilmenin yanı sıra akciğer kanserine eşlik edebilecek diğer komplikasyonları da görüntüleme şansı elde edilebilmektedir (18).

Kanserle İlişkili Venöz Tromboembolizmde Profilaksi ve Tedavi

Akciğer Kanseri Primer Profilaksi

Oldukça trombojenik olan akciğer kanserinde ne zaman ve hangi hasta grubunda primer profilaksi verileceği önemlidir. Tedavisi ayaktan devam eden hastalarda rutin antikoagülan kullanımı önerilmemekte ancak hastane yatışı olduğunda hastanın kanaması ya da herhangi bir kontrendikasyonu yok ise tromboprofilaksi alması önerilmektedir.

Kemoterapi alan ve VTE açısından yüksek riskli hastalarda *nadroparin'in* primer profilakside etkinliğinin incelendiği *PROTECHT* çalışmasında plaseboya göre VTE sıklığı %50 daha az izlenmiş ama majör kanama sıklığı artmıştır. Yine metastatik KHDAK'li 532 hastada *certoparin'in* etkinliğinin değerlendirildiği TOPIC-2 çalışmasında VTE sıklığında plaseboya göre anlamlı bir azalma sağlanamamış ama her iki çalışmanın kombine analizi sonucu VTE sıklığının DMAH ile %46 azaldığı ortaya konmuştur. Lokal ileri ve metastatik kanser tanısı olan 3212 hastada *semuloparin'in* incelendiği randomize-çift kör *SAVE-ONCO* çalışmasında VTE sıklığının %64 oranında azaldığı ve kanama riskinin artmadığı bildirilmiştir (4).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda yüksek VTE riskinin varlığını değerlendirmek üzere *Khorana* ve arkadaşları tarafından ayakta kemoterapi alan hastalar için bir risk modeli geliştirilmiş ve bu modelin geçerliliği birçok çalışma ile doğrulanmıştır (19). Bu model doğrultusunda ortalama 2,5 ay içinde VTE gelişme riski düşük risk grubunda %0,3-0,8; orta risk grubunda %1,8-2; yüksek risk grubunda ise %6,7-7,1 olarak saptanmıştır (**Tablo 1**). Ayaktan kemoterapi alan hastalar için rutin tromboprofilaksi önerilmemekte ancak yüksek risk grubunda bulunanlar için akla gelmelidir.

Majör cerrahi öncesi tüm kanser hastalarında operasyon öncesi unfraksiyone (UFH) veya DMAH ile farmakolojik tromboprofilaksi başlanması ve post-operatif dönemde 7-10 gün devam edilmesi önerilmektedir. Farmakolojik profilaksi kontrendike olmadığı sürece vena cava inferior (VCI) filtresi gibi mekanik yöntemler tek başına kullanılmamalıdır. Majör abdominal/pelvik cerrahi planlanan hastalarda eğer kısıtlı mobilizasyon, obezite, VTE öyküsü gibi yüksek risk oluşturan faktörler var ise uzamış profilaksi ile 4 haftaya kadar antikoagülan tedavi devam edilmelidir (4).

Akciğer Kanseri Venöz Tromboemboli Tedavisi ve Sekonder Profilaksi

Akut VTE tanısı alan akciğer kanserli hastalarda parenteral antikoagülan tedavi tercih edilmelidir. Oral antikoagülan (warfarin) tedavi bu hasta grubunda önerilmektedir. Kemoterapötik ajanlarla etkileşim (özellikle gemitabin, erlotinib, etoposid), INR takibinde zorluk ve bulantı-kusma gibi semptomların olması bu grup ilaçla-

Tablo 1: Kemoterapi İlişkili VTE Riski İçin Öngörü Modeli

Özellikler	Puan
1-Kanser bölgesi * Çok yüksek risk: Mide, pankreas * Yüksek risk: Akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis	2
2-KT öncesi trombosit düzeyi $\geq 350 \times 10^9/L$	1
3-Hemoglobin < 10 g/dL ya da eritropoetin kullanımı	1
4-Lökosit düzeyi $> 11.000/mm^3$	1
5-Vücut Kitle İndeksi ≥ 35 kg/m ²	1
Risk	Toplam Puan
Yüksek	≥ 3
Orta	1-2
Düşük	0

rın kullanımını kısıtlayan faktörlerdir. O nedenle DMAH standart tedavide kullanılan ajanlardır.

Akut VTE tedavisinin ardından en az 6 ay süreyle sekonder profilaksi devam edilmeli ve 6. ayda remisyon elde edilmesi durumunda tedavi kesilmelidir. Altı aydan daha uzun sekonder profilaksi kararı hâlâ VTE riski yüksek olan hastalarda kanama riski, tedavi maliyeti, yaşam kalitesi ve beklenen yaşam süresi göz önüne alınarak verilmelidir (4).

Sadece mevcut trombozun büyümesi, rekürren VTE gelişmesi ve farmakolojik tedaviye kontrendikasyon olması durumunda VCI filtresi takılması önerilmektedir (4).

Akut VTE tedavisi tamamlanan hastalar VTE semptomları konusunda ilgili hekim tarafından bilgilendirilmelidir.

Yeni oral antikoagülan tedavilerden direkt trombin inhibitörü (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) VTE tedavi ve profilaksisinde onaylanmıştır. Ancak malign hastalar için yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda majör kanama bildirilmesi, ilaç etkileşimleri olması, mukozit varlığında gastrointestinal sistemden kanama riski oluşturmaları ve anti-dot bulunmaması nedeni ile kansere bağlı VTE tedavisinde kullanımları önerilmemektedir (4).

Özel durumlarda VTE tedavisi

Beyin metastazı olan akciğer kanserli hastalarda DMAH güvenle kullanılmaktadır (20). Hemoptizi öyküsü olan hastalarda VTE tedavisi ile kanama riskinde artış bildirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda antikoagülan tedaviye bağlı kanama riski artmıştır. Enoksaparin için doz modifikasyonu yapılması gerekirken tinzaparin için gerekmez. Orta ve ağır böbrek yetmezliği bulunan hastalarda DMAH kullanılırken Anti-Xa düzeyi monitörize edilmelidir. Eğer mümkün değilse UFH ve oral antikoagülan tedaviler tercih edilmelidir (4).

Bevasizumab kullanan hasta grubu ise trombotik olaylar açısından dikkatle ele alınmalıdır. Bevasizumab kullanırken arteriyel sistemde tromboz gelişmesi durumunda ilaç kesilmelidir. Yine ciddi PTE gelişmesi durumunda da kesilmesi gerekmele beraber diğer VTE durumlarında ilacın modifikasyonu konusunda henüz net bir görüş birliği yoktur. Bu hastalarda VTE nedeni ile antikoagülan kullanımının kanama riskini artırmadığı bilinmektedir (21).

Antikoagülan Tedavi ve Yaşam Süresi Üzerine Etkisi

Antikoagülan tedaviler bazı yollara etki ederek yaşam süresi üzerine de etki gösterebilmektedir. Örneğin DMAH'ler *tissue factor pathway inhibitör (TFPI)* düzeyini

artırarak anjiyogenezisi inhibe edip tümör büyümesi ve metastazı engelleyebilir (22). Türkiye’de küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarıyla yapılan bir çalışmada KT ve deltaparin alan hastalarda sadece KT alan hasta grubuna göre ortalama sağkalım 5 ay daha fazla bulunmuştur (23). Ama mevcut veriler akciğer kanseri ve diğer tüm organ kanserlerinde sağkalımı artırmak amacıyla antikoagülan kullanımını desteklememektedir (4).

KAYNAKLAR

1. Heit JA, O’Fallon M, Pterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–8.
2. Billroth T. In *lectures on surgical pathology and therapeutics (transfomed 8)*. New Sydenham Society 1878.
3. Connolly GC, Francis CW. *Cancer-associated thrombosis*. American Society of Hematology.
4. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. *J Clin Oncol* 2013; 31:2189-204.
5. Pinzon R, Drewinko B, Trujillo JM, et al. *Pancreatic carcinoma and Trousseau’s syndrome: experience at a large cancer center*. *J Clin Oncol* 1986;4(4):509.
6. Zwicker JJ, Liebman HA, Neuberg D, et al. *Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy*. *Clin Cancer Res* 2009; 15:6830.
7. Regina S, Rollin J, Blechet C, et al. *Tissue factor expression in nonsmallcell lung cancer: relationship with vascular endothelial growthfactor expression, microvascular density, and K-rasmutation*. *J Thorac Oncol* 2008;3:689–97.
8. Gordon SG, Mielicki WP. *Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:73.
9. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, et al. *The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis*. *Nature* 2005; 434:396.
10. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. *Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States*. *Cancer* 2013;119(3):648-55.
11. Demirci NY, Yılmaz Turay Ü, Yılmaz A, et al. *Vascular events in Lung Cancer*. *Asian Pacific J Cancer Prev* 12, 2685-7.
12. Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. *The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer*. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):601-8.
13. Corrales-Rodriguez L, Blais N. *Lung cancer associated venous thrombo embolic disease: A comprehensive review*. *Lung Cancer*2012; 75: 1– 8.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. *Risk factors fo chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study*. *Cancer* 2005; 104: 2822–9.
15. Martino RRD, Goodney PP, Spangler EL, et al. *Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations*. *J Vasc Surg* 2012 ; 55(4): 1035–40.
16. Saber W, Moua T, Williams EC, et al. *Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies*. *J*

- Thromb Haemost* 2011;9(2):312.
17. DiNisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, et al. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upperextremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:684–92.
 18. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2743–53.
 19. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10): 4902-4907.
 20. Monreal M, Zanchinski L, Jimenez JA, et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2 :1311–5.
 21. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phases II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;21(March).
 22. Phillips PG, Yalcin M, Cui H, et al. Increased tumor uptake of chemotherapeutics and improved chemoresponse by novel non-anticoagulant low molecular weight heparin. *Anticancer Res* 2011; 31:411–9.
 23. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular weight heparin in small cell lung cancer. *J ThrombHaemost* 2004; 2:1266–71.

Akciğer Kanseri ve Yoğun Bakım Uygulamaları

Müge AYDOĞDU

Giriş

Akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda ise ikinci sıklıkta kanserden ölüm nedeni olma özelliğini günümüzde de korumaktadır. Cerrahiye uygun olmayan akciğer kanseri olgularında uygulanan yeni tedavi seçenekleri ve algoritmaları, bu hastaların yaşam süresini uzatmaktadır (1). Radyoterapi ve yeni kemoterapi ajanlarının kullanımı gibi faktörler bu hastalarda solunum yetmezliği gelişme riskini artırmaktadır. Uzayan yaşam süresi ve uygulanan tedaviler nedeniyle son yıllarda giderek artan oranda akciğer kanseri hastasının, hastalıkla veya tedaviyle ilişkili nedenlerle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) izlendiği söylenebilir (1-11). Yoğun bakım ünitelerinde günümüzde uygulanan pek çok noninvazif tedavi yöntemi, bu hastaların kısa sürelerle bu ünitelerde izlenmesine olanak tanımaktadır (2-11).

Yoğun Bakım Ünitesi Kabul Kararı

Yoğun bakım tedavileri oldukça maliyetli, zorlu ve risk artışına yol açan tedavilerdir. Akciğer kanseri hastalarının YBÜ'ye kabulünde bütün bu faktörler nedeniyle hasta yakınları ve hastayı takip eden onkologlar ile yoğun bakım uzmanları arasında doğru iletişimin sağlanması büyük önem taşır. Hangi hastaların YBÜ'ye kabul edilmesi, kabul edilen hastalara hangi işlemlerin uygulanması konusunda yıllardır bütün dünyada süren tartışmalar sonuçlanmamış, görüş birliği oluşturulamamıştır.

Yoğun bakım ünitelerine kabul kararının, söz konusu hastalar için belirlenen kısa dönemli ve uzun dönemli beklentilere göre yapılması önerilmektedir. Ancak kısa ve uzun dönemde YBÜ tedavisinden yarar sağlayacak hastaların özellikleri net olarak tanımlanmamıştır (1-12). Ancak, yoğun bakım uygulamalarının gelişmesi, kanser hastalarının erken dönemde tanı alması, daha etkin tedavilerin gündeme gelmesi ve hastaları daha yakından izleme olanaklarının ortaya çıkması nedeniyle son 20 yılda bu hastaların YBÜ mortalitelerinde dramatik bir düşüş gerçekleştiği (%70'lerden %30-40'lara düşmüştür) net olarak ileri sürülebilir (1-12). Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan kanser hastasının prognozu ile ilgili gerçekler **Tablo 1**'de özetlenmiştir (12).

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen kanser hastalarının prognozunda sağlanan düzelmelerin altta yatan nedenleri arasında, bu hastalara uygulanan YBÜ tedavisindeki gelişmelerin rolü büyüktür (**Tablo 2**) (12).

Bütün bu gelişmelere rağmen bazı kanser hastalarında YBÜ takip ve tedavisi kötü prognozla sonuçlanabilmektedir. Özellikle invazif mekanik ventilasyon uygulanan akciğer kanseri hastalarında aşağıdaki faktörlerin varlığında kötü prognoz söz konusudur (1-12):

Tablo 1: Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) İhtiyacı Olan Kanser Hastasının Prognozuyla İlgili 10 Temel Gerçek (12)

1. Kritik hastalığa bağlı YBÜ takibi sonrası kısa dönem sağkalım son yıllarda giderek artmaktadır.
2. Mortalitenin klasik göstergelerinin çoğu günümüzde geçerli değildir.
3. Organ disfonksiyonunu doğru değerlendirip tedavi edebilen klinisyen sayısı gün geçtikçe artmaktadır.
4. Bazı hasta alt gruplarında halen oldukça yüksek ve değişmeyen mortalite riski söz konusudur.
5. YBÜ kabulü için kullanılan klasik triaj kriterleri artık güvenilir değildir.
6. Son karar verilmeden önce hastaya en az 3 günlük YBÜ tedavi şansı verilmelidir (YBÜ denemesi).
7. Noninvazif tedavi seçenekleri ile optimal tedavinin geciktirilmemesi arasındaki hassas denge korunmasına dikkat edilmelidir.
8. Yoğun bakım uzmanı ile takip eden doktor arasında yakın işbirliği sağlanmalı, hastalar birlikte izlenmelidir.
9. Kanser hastaları YBÜ'lere erken dönemde alınmalıdır.
10. Kemoterapi de dahil olmak üzere mümkün olan tüm tedavi seçeneklerinin kanser hastaları için kullanılması sonucu olumlu etkilemektedir.

Tablo 2: Kritik Kanser Hastalarının Tedavisindeki En Son Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) Gelişmeleri (12)

1. Daha az sınırlandırılan YBÜ kabul politikaları
2. Noninvazif mekanik ventilasyon kullanımında artış
3. Akut solunum yetmezliği tanısai stratejileri (bronkoalveoler lavaj gibi)
4. Tümör lizis sendromunun önlenmesi
5. Akut böbrek hasarının tedavisi
6. Transfüzyon politikaları
7. Yeni enfeksiyon tedavileri (yeni antibiyotikler, antiviral ajanlar ve antifungaller)
8. İlaç ilişkili organ toksisitelerinin belirlenmesi
9. Makrofaj aktivasyon sendromunda organ disfonksiyonunun anlaşılması
10. Nörolojik tutulumdaki tanısai stratejiler
11. Enfeksiyon kontrolü için alınan önlemler (aspirasyonu önlemek için hastaların başının 45° yukarıda tutulması ve ventilatör ilişkili, kateter ve kan ilişkili enfeksiyonları önleme stratejileri)
12. Yeni ventilatörler/modlar (düşük tidal volümlü, permisif hiperkapnili akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri)
13. Klinik kılavuzların geliştirilmesi
14. Daha iyi monitörizasyon sistemlerinin geliştirilmesi

- Hastanın genel durumunun ilk 72 saat içinde daha da kötüye gitmesi (lojistik organ disfonksiyon skoruyla belirlenir)
- Vazopresör ihtiyacının olması
- İki veya daha fazla organ yetmezliğinin olması
- Yatışta hemoptizi ve akut solunum yetmezliğinin olması

Akciğer kanseri hastalarında YBÜ takibi açısından kötü prognozun bağımsız belirteci olarak saptanan mekanik ventilasyon uygulanması dışındaki diğer bir faktör hastanın performans durumunun ≥ 2 olmasıdır. YBÜ mortalitesindeki geçiçi farklılıklar ve merkezler arasındaki uygulama farklılıkları da sağkalımdaki değişkenliğe katkıda bulunur. Ancak çalışmalarda uyumlu olan tek nokta, organ yetmezliğinin türünün ve sayısının malignitenin evresinden daha fazla sağkalımı etkilediğidir (1-12). Bütün bu çelişkiler, kritik kanser hastalarının YBÜ'lere kabulünde farklı politikaların geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (**Tablo 3**) (12).

Tablo 3: Kanser Hastaları İçin Farklı Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) Kabul Politikaları (12)

YBÜ Kabulünün Türü	Kod Durumu	Klinik Durum
1. Tam kod YBÜ tedavisi	Tam kod	Yeni tanı almış maligniteler Total remisyondaki maligniteler
2. YBÜ denemesi	Sınırlı bir dönem için YBÜ uygulaması (en az 3-5 gün)	Tedaviye klinik yanıtın olmadığı veya belirlenemediği durumlar
3. İstisnai YBÜ uygulamaları	YBÜ denemesi ile benzer	Kritik hastalığı olan kanser hastasında yeni denenebilecek etkin tedavilerin varlığı
4. Uygun olmayan YBÜ kabulü	Çatışma çözülene kadar YBÜ takibi	Hem takip eden uzmanın hem de yoğun bakım uzmanının YBÜ takibinin uygun olmadığını düşünmelerine rağmen hasta ve yakınlarının YBÜ izlemi konusunda ısrarcı olmaları
5. Resmi olarak onaylanmayan YBÜ kabulleri		
a) Profilaktik kabul	Tam kod; klinik ve biyolojik monitörizasyon; güvenli durumlarda invazif uygulamalar	Yüksek riskli malignitelerin erken dönemi Organ disfonksiyonu gelişiminin önlenmesi/erken dönemde saptanması için YBÜ kabulü yapılır (akut solunum yetmezliği, tümör lizis sendromu)
b) Erken YBÜ kabulü	Tam kod; klinik ve biyolojik monitörizasyon; güvenli durumlarda invazif uygulamalar. Yaşamı uzatmaya yönelik uygulamalar yapılmaz	Organ disfonksiyonu olmayan ama fizyolojik bozuklukları bulunan hastaların geç YBÜ kabulünün artmış mortalitesi göz önünde bulundurularak erken dönemde YBÜ'lere alınması
c) Palyatif YBÜ kabulü	Sadece noninvazif uygulamaların yapılması	Noninvazif mekanik ventilasyon uygulamalarıyla solunum yetmezliğinin rahatlatılması için hastanın YBÜ kabulünün yapılması
d) Yoğun bakımda YBÜ bakımının yapılmaması	Yaşam uzatıcı uygulamaların yapılmaması	Tedavi ve uygulamalara yardımcı olma amacıyla kısa süreli YBÜ kabulünün yapılması (kateter takılması/çekilmesi, antibiyotik uygulaması gibi)
e) Terminal YBÜ kabulü	Yaşam uzatıcı uygulamaların yapılmaması	Palyatif bakım ve semptom kontrolü için YBÜ kabulünün yapılması (tartışmalı bir konudur).

Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Endikasyonları

Yoğun bakım ünitesi yatış endikasyonları kanserle ilişkili olabilir (örn. kritik organ tutulumu, pulmoner emboli); tedaviyle ilişkili olabilir (örn. sepsis, ilaç toksisitesi) veya komorbid hastalıklara bağlı olabilir (örn. böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, KOAH atağı) (1-14).

Ancak bütün bu faktörlerin dışında kanser hastalarının YBÜ takibine alınmasının en sık nedeni akut organ yetmezliğidir; genellikle aşağıdakilerden bir veya daha fazlası söz konusudur:

- Ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği
- Renal replasman tedavisi gerektiren renal yetmezlik
- Vazopresör desteği gerektiren kardiyovasküler yetmezlikle giden septik şok

Diğer sık görülen YBÜ kabul nedenleri pulmoner ödem, elektrolit bozuklukları, nörolojik bozukluklar, akut hava yolu obstrüksiyonu, masif hemoptizi, ilaçlara ve kan ürünlerine karşı yan etki gelişimi ve postoperatif gözlem ihtiyacıdır.

A. Akciğer Kanseri Hastasında Akut Solunum Yetmezliği (13,14)

Yapılan çalışmalar, kanser hastalarında en sık rastlanılan yoğun bakım yatış nedeninin akut solunum yetmezliği olduğunu göstermektedir. Akut solunum yetmezliği klinik olarak takipne, aksesuar solunum kaslarının kullanıma veya aşırı kullanıma bağlı güçsüzlüğü, oda havasında SaO₂'nin < %90 olması, akciğer grafisinde pulmoner infiltratların gelişmesi ve invazif veya noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacının olması şeklinde tanımlanabilir.

Akut solunum yetmezliği iki temel mekanizmayla gelişir. Bunlardan birincisi olan "akciğer yetmezliği," hipoksik solunum yetmezliği ile kendini gösterir. Ventilasyon/perfüzyon anormallikleri, şantlar ve alveolokapiller difüzyonun bozukluğu ile karakterizedir. İkincisi ise "pompa yetmezliğidir". Hafif hipoksi, ağır hiperkapni ve asidozla kendini gösterir. Ventilatuvar pompadaki sorunlardan kaynaklanır (santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, solunum kasları).

Kanser hastaları "akciğer yetmezliği" gelişimine daha yatkındır. Bunun nedeni ağır pulmoner enfeksiyon gelişimine immünsüpresyon nedeniyle yatkınlık, alveolokapiller difüzyonu etkileyen pulmoner fibrozise neden olan kemoterapi ve radyoterapinin kullanılması, pulmoner emboli ile atelektazi nedeniyle ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gelişmesi ve kardiyojenik pulmoner ödemde olduğu gibi konjesyona bağlı şant gelişmesidir.

Öte yandan pek çok kanser hastası aynı zamanda sigara içen ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı olan hastalardır. KOAH'ın ileri evrelerinde özellikle alevlenmelerle birlikte ağır hiperkapni ile seyreden "pompa yetmezliği" gelişebilmektedir. Kanser hastalarında hiperkapnik solunum yetmezliğinin diğer nedenleri

arasında hava yolu çapının intrensek ve ekstrensek daralması veya baş-boyun malignitelerine, lenf nodlarına bağlı olarak gelişen iyatrojenik "uyku apnesi" yer alır.

Akciğer kanseri hastaları yoğun bakım ünitelerine hem hipoksik hem de hiperkapnik solunum yetmezliği ile yatabilirler. **Tablo 4**'te akciğer kanseri hastalarında akut solunum yetmezliği gelişiminin en sık nedenleri özetlenmiştir (13).

Tablo 4: Akciğer Kanserinde Akut Solunum Yetmezliği Nedenleri (13)				
Santral Sinir Sistemi ve Nöromüsküler Hastalıklar	Göğüs Duvarı ve Plevra Hastalıkları	Vasküler Hastalıklar	Hava Yolu Hastalıkları	Parankimal Hastalıklar
İlaç intoksikasyonu Narkotikler Sedatifler Nöroleptikler	Plevra hastalıkları Malign plevral efüzyonlar Plevral tümörler (primer veya metastatik) Tansiyon pnömotoraks	Pulmoner emboli Venöz tromboemboli Tümör embolisi Pulmoner venooklüzif hastalık	Malign hava yolu obstrüksiyonu Endobronşiyal metastaz Eksternal hava yolu kompresyonu Periglottik alanın primer tümörü	Pnömonitis Enfeksiyonlar Kemoterapi Radyoterapi Aspirasyon
Ensefalopatiler Enfeksiyonlar Metabolik Epileptik nöbetler	Göğüs duvarı hastalıkları Göğüs duvarı tümörleri (primer veya metastatik) Kot kırıkları		Diğerleri Traqueoözofageal fistül Bronşiyolitits obliterans KOAHA alevlenmesi	ALI/ARDS Enfeksiyon Kemoterapi Radyasyon Transfüzyon
İntrakraniyal tümörler Primer Metastatik				Akciğer ödemi Kalp yetmezliği Böbrek yetmezliği
Nöropati/miyopatiler Felçler Paraneoplastik sendromlar (Eaton Lambert, Myasthenia Gravis, Guillain Barre sendromu)				Diğer Lenfanjitits karsinomatoza Bronşiyolitits obliterans Organize pnömoni

Akciğer kanseri hastasında solunum yetmezliğinin altta yatan nedeni araştırılarak izlenecek basamaklar şoye sınıflandırılabilir (13,14):

1. Ayrıntılı anamnez:

- a. Komorbiditeler, kardiyovasküler risk faktörleri, sigara öyküsü, kronik akciğer ve karaciğer hastalıkları, kortikosteroid tedavisi
- b. Malignitenin türü
- c. Kullanılan kemoterapötik ajanlar; en son kemoterapi veya radyoterapinin uygulanma zamanı
- d. Nötrofil sayısı
- e. Hasta tarafından kullanılan profilaktik tedaviler

2. Ayrıntılı fizik muayene: Solunum sistemi hastalıkları, kardiyak hastalıklar, ekstratorasik bulgular (cilt lezyonları, lenf nodu büyümesi, baş-boyun anormallikleri) hakkında bilgi elde edilir. Ayrıntılı fizik muayene ve anamnez, olası tanılarını ikiye - üçe indirilmesine yardımcı olur.

3. Radyoloji: En iyi kalitede bile çekilse, posteroanterior ve yan akciğer grafisi akut solunum yetmezliği nedenini belirlemede tek başına yeterli değildir. Özellikle nötropenisi olan hastaların %50'sinde akciğer grafisi normalken, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT'de) patoloji saptanır. YRBT hem nötropenik olan hem de olmayan hastalarda akciğer grafisine göre daha duyarlıdır. YRBT ile doğrudan tanı konamasa bile bronkoskopi sırasında nereden örnek alınacağı belirlenebilir.

4. Ekokardiyografi veya torasik USG: Akut kardiyojenik akciğer ödemine bağlı olarak gelişen akut solunum yetmezliği tanısının konulmasına yardımcı olabilir. Plevral efüzyonun, pnömotoraksın, konsolidasyonun saptanmasını sağlar.

5. Balgam-endotrakeal aspirat örneği: Bakteri, tüberküloz basili, mantar incelemesi yapılır.

6. Nazofaringeal sürüntü, aspirat: Viral enfeksiyonların tanısı için gereklidir.

7. Kan kültürü

8. Serum analizi: Seroloji (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*), aspergillus için galaktomannan analizi, CMV antijeni

9. İdrar analizi: Sitoloji, bakteriyoloji, *Legionella* antijeni

10. Biyolojik belirteçler: BNP (*brain natriuretic peptide-beyin natriüretik peptid*) veya pro-BNP, CRP (C-reaktif protein), fibrin, prokalsitonin

11. Fiberoptik bronkoskopi: Enfeksiyonların, alveoler hemorajinin, ilaç ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında fiberoptik bronkoskopiyle alınan bronkoalveoler lavaj örnekleri büyük önem taşır. Bronkoalveoler lavajın yeterli olmadığı *Pneumocystis jirovecii* ve CMV enfeksiyonlarında, malign akciğer infiltrasyonu tanısında ve kriptojenik organize pnömoniye bağlı difüz akciğer

tutulularında fiberoptik bronkoskopiyle transbronşiyal, transtorasik biyopsi alınması gerekebilir.

12. VATS (Video assisted thoracic surgery): Fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulamayan akut solunum yetmezliği olgularında nadiren VATS biyopsi yoluyla örnekleme yoluna gidilebilir.

Kanser hastalarında akut solunum yetmezliği klinik paternleri, radyolojileri, olası tanıları ve ilk yapılması gereken tetkikler **Tablo 5**'te özetlenmiştir (14).

Bir akciğer kanseri hastası akut solunum yetmezliği ile YBÜ'ye kabul edildiğinde, yukarıda anlatılan klinik özellikler ve temel tanı teknikleri kullanılarak üç basamaklı tanı stratejisi izlenebilir (13,14):

	Klinik Patern 1	Klinik Patern 2	Klinik Patern 3	Klinik Patern 4	Klinik Patern 5
Progresyon hızı	Yavaş (>7 gün)	Hızlı (<2 gün)	Hızlı (<2 gün)	Orta hızlı (2-7 gün)	Orta-hızlı (2-7 gün)
Ateş	<38°C	>38°C	>38°C	>38°C	>38°C
Radyoloji	Diffüz infiltrasyon	Diffüz infiltrasyon	Fokal veya diffüz alveoler infiltratlar	Nodül ve/veya kaviter lezyonlar	Fokal alveoler infiltratlar
Olası tanıları	Konjestif kalp yetmezliği, ilaç ilişkili pulmoner toksisite, malign infiltrasyon	Oportünistik enfeksiyonlar (<i>P. jirovecii</i> , CMV, tüberküloz), ilaç ilişkili pulmoner toksisite, malign infiltrasyon	Bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, ARDS	Mantar enfeksiyonları, legionella, tüberküloz, venöz tromboemboli	Mikobakteri, nokardia, rodokkus, BOOP/tümör
Tetkikler	EKO, fiberoptik bronkoskopi-BAL, akciğer biyopsisi	Fiberoptik-BAL	Kan kültürü, balgam kültürü, distal korunmuş lavaj örneği	Toraks BT, BT altında biyopsi, transbronşiyal biyopsi, açık akciğer biyopsisi	Bronkoskopi, biyopsi

1. Basamak: Akut kardiyojenik pulmoner ödemin dışlanması

Hastaların %10'unda gereksiz işlem yapılmasını engeller. Üç basamaklı yaklaşım uygulanır:

- i. **Hastayla ilişkili faktörlerin araştırılması:** Kalp yetmezliği öyküsü, kardiyotoksik kemoterapi kullanımı (antrasiklinler)
- ii. **FM bulguları:** Gallo ritmi, alt ekstremitte ödem, kalp gölgesinde artış, EKG bulguları
- iii. **Ekokardiyografi:** Tüm akut solunum yetmezliği ile gelen kanser hastalarına yapılmalıdır
- iv. **Diğer:** Miyokard sintigrafisi, serum BNP

2. Basamak: Akciğer enfeksiyonuna yönelik kanıt aramak

Akut kardiyojenik ödem ekarte edildikten sonra YBÜ takibi gereken kanser hastalarında yarar-zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak fiberoptik bronkoskopi ile BAL uygulanabilir. Ciddi hipoksemik kanser hastalarının %5-15'inde hemoptizi ve solunum sistemi bulgularının kötüleşmesi gibi fiberoptik bronkoskopiyle ilişkili yan etkiler ortaya çıkabilir.

3. Basamak: Enfeksiyöz olmayan akut solunum yetmezliği tanısı

Enfeksiyöz olmayan akut solunum yetmezliği tedavisinde kemoterapötik tedavinin değiştirilmesi, yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve ek kemoterapi uygulanması gerekebileceği için enfeksiyöz nedenler tamamen ekarte edilmeli veya gereken önlem alınmalıdır.

Akciğer kanseri hastalarında akut solunum yetmezliği tedavisinde yoğun bakım uygulamaları (15)

Akciğer kanseri hastaları, akut solunum yetmezliği ile YBÜ'lere kabul edildiğinde, ilk yapılması gereken altta yatan nedenin aydınlatılması ve bu nedene uygun tedavinin başlatılmasıdır. Altta yatan nedenin tedavi edilmesi sürecinde hastalar invazif ve/veya NIMV uygulamaları ile desteklenirler. Konvansiyonel invazif mekanik ventilasyon endotrakeal tüp veya trakeotomi yoluyla gerçekleştirilmektedir ve ventilatör ilişkili pnömoni, artmış enfeksiyon ve sepsis riski, barotravma, trakeal hasarlar ve yutma disfonksiyonu gibi komplikasyonlar ile ilişkilidir. Kanser hastalarında akut solunum yetmezliğine bağlı toplam mortalite %50 olarak bildirilmiştir. İnvazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda bu oran %75'e kadar çıkabilmektedir. Son yıllarda kullanımı giderek artan NIMV uygulamaları ile bu hastalardaki yüksek mortalite oranları bir miktar azaltılabilmektedir.

Noninvazif mekanik ventilasyonun özellikle KOAH hastalarında daha başarılı olmasının yanı sıra, özellikle erken dönemde başladığında ARDS/ALI, kardiyojenik

pulmoner ödem ve özellikle ağır nötropeni bulunan kanser hastalarında da oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Noninvazif mekanik ventilasyon ile hava yolu savunma mekanizmaları ve yutma fonksiyonu korunabilir.

Kanser hastalarında NIMV uygulamaları konusundaki çalışmaların çoğu hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yapılan çalışmalardır. Bu hastalarda, özellikle nötropeni olan immünesupresif hastalarda NIMV kullanımı, azalmış enfeksiyon riski nedeniyle sağkalımı artıran bir faktör olarak saptanmıştır. Bu hastalarda NIMV orozal yüz maskesi, tam yüz maskesi veya helmet maskesi ile uygulanmaktadır. Solid tümörü olan hastalarda NIMV uygulamaları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu hastalarda da, özellikle akciğer kanserinde kanser dışında sigara içimine bağlı KOAH veya eşlik eden konjestif kalp yetmezliği nedeniyle başarılı NIMV sonuçları elde edilebilmektedir. Bu hastalar "kansere" tanılarını olduğu için solunum yetmezliği geliştiğinde YBÜ takip ve tedavisinden mahrum bırakılmamalı; kısa ve uzun dönemde NIMV ile solunum desteği sağlanmalıdır.

Azoulay ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada, solid ve hematolojik malignitesi olan ve akut solunum yetmezliği ile YBÜ'lerde izlenen hastalar iki grup halinde karşılaştırılmıştır (16). İlk grupta 1990-1995 yılları arasında izlenen toplam 132 hasta, ikinci grupta 1996-1998 yılları arasında izlenen toplam 105 hasta yer almıştır. İki grup arasında altta yatan malignitelerin dağılımı açısından farklılık saptanmazken, sağkalım birinci grupta (1991-1995 yılları arasında) %18, ikinci grupta (1996-1998 yılları arasında) %39 bulunmuştur ($p=0.0003$). Çok değişkenli analizde YBÜ sağkalımını belirleyen iki faktör tespit edilmiştir. Bunlardan, yatışta yüksek SAPSII düzeyinin olması artmış mortalite ile ilişkili bulunurken, 1996-1998 yılları arasında NIMV kullanımı sağkalımda belirgin düzelme ile ilişkili bulunmuştur (16).

Kanser hastalarında akut solunum yetmezliğinde noninvazif veya invazif mekanik ventilasyon uygulama kriterleri diğer kritik hastalara uygulananlardan farklı değildir. Akut solunum yetmezliği ile başvuran bir hastada solunum desteği gerekiyorsa NIMV için tanımlanan kontrendikasyonlar değerlendirilir (**Tablo 6**). Eğer bu kontrendikasyonlar mevcut değilse, ilk tercih olarak NIMV'ye başlanır (15).

Noninvazif mekanik ventilasyonun başarısını etkileyen önemli faktörler, hastanın altta yatan hastalığının ve komorbiditelerinin ağırlığı, NIMV uygulayan merkezin deneyimi ve NIMV'nin erken dönemde başlanabilmesidir. Noninvazif mekanik ventilasyon ne kadar erken başlanırsa başarı şansı o kadar artmaktadır. Noninvazif mekanik ventilasyon, deneyimli bir ekibin, cihazların ve diğer ekipmanların bulunduğu durumlarda acil, onkoloji ve göğüs hastalıkları servislerinde de uygulanabilir. Eğer hastanın PaO_2/FiO_2 değeri 300-200 arasında ise, bilinci açık ve koopere ise medikal servislerde; PaO_2/FiO_2 150-200 arasında ve tek organ yetmezliği söz konusu ise ara yoğun bakım ünitelerinde; $PaO_2/FiO_2 < 150$ ise ve çoklu organ yetmezliği söz konusu ise yoğun bakım ünitelerinde NIMV uygulanması önerilir (15).

Tablo 6: Noninvazif Mekanik Ventilasyon Kullanımı için Kontrendikasyonlar (15)

Spontan solunumun olmaması
Kardiyak veya respiratuar arrest
Çoklu organ yetmezliği
Ağır ensefalopati
Üst gastrointestinal kanama
Zayıf kooperasyon
Hemodinamik instabilite veya kararsız kardiyak aritmi
Yüz travması veya deformitesi
Üst hava yolu obstrüksiyonu
Artmış sekresyon ve sekresyonların temizlenememesi
Hava yolunun korunamaması
Aspirasyon ve kusma riski
Gastrik cerrahi
Noninvazif ventilasyona intolerans
Noninvazif ventilasyon sırasında çok fazla hava kaçağının olması

Noninvazif mekanik ventilasyona başlamadan önce mutlaka arter kan gazı incelemesi yapmak gerekir. "Pompa" yetmezliği olan hiperkapnik hastalarda NIMV'ye, arter kan gazında $pH < 7.35$ ve $PaCO_2 > 50$ mmHg olduğunda başlanması önerilir. "Akciğer" yetmezliği olan hipoksik solunum yetmezliğinde ise NIMV'ye en erken dönemde başlanması büyük önem taşır. $PaO_2/FiO_2 < 300$ olduğunda veya yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesine rağmen oksijen satürasyonu %90'a ulaşmadığında NIMV'ye başlanır (15).

Noninvazif mekanik ventilasyon uygulanmaya başladıktan sonra hastalar yakından izlenmelidir. Noninvazif mekanik ventilasyona başlanmasını izleyen 1-3 saat içinde hastada gaz değişim bozukluğu ile pH bozuklukları devam ediyorsa, solunum sayısı ile dispnede düzelme olmuyorsa ve hemodinamik durum ile hastanın bilinç durumunda bozulma izleniyorsa, gecikmeden hasta entübe edilip invazif mekanik ventilasyona geçilmelidir (15).

B. Akciğer Kanserinde Diğer Yoğun Bakıma Yatış Nedenleri (17):

- i. **Süperior mediastinal sendrom:** Büyük kitlelerin süperior/anterior mediastinuma basıları, hava yolunun ve büyük damarların obstrüksiyonu ile sonuçlanabilir. Bu durum genellikle akut gelişir ama öncesinde çekilen bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans (MR) incelenmesinde hava yolu

kesitsel çapında >%50 daralma olması, hava yolu obstrüksiyonu için bir işaret olarak kabul edilebilir. Hasta semptomatik olduğunda yatırılarak tomografi veya MR çekilmesi tehlikelidir. Hastanın başı 20°-30° yukarıda olacak şekilde veya lateral veya pron pozisyonda radyolojik inceleme yapılmalıdır. Anestezinin indüksiyonu ile birlikte düz kas tonusunun da kaybolması hava yolu kollapsı gelişmesine neden olabilir. Entübasyon sırasında süperior vena kava veya pulmoner damarların kompresyonu nedeniyle ani kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Risk nöromüsküler bloker kullanımıyla daha da artar; mümkünse kullanılmamalıdır. Fiberoptik görüntüleme eşliğinde entübasyon gerçekleştirilmesi, hasta için daha güvenilirdir.

- ii. **Süperior vena kava sendromu:** Süperior mediastinal sendromun bir parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi, çoğu zaman tek başına izlenir. Solunumu ve dolaşımı koruyabilmek için dikkatli entübasyon gerekebilir. Akciğer kanseri hastalarında gelişen süperior vena kava sendromunda radyoterapi uygulanması gerekir. Ancak radyoterapi ile tümörün küçülmesi, basıncın azalması için çoğu zaman birkaç haftaya ihtiyaç vardır.
- iii. **Tümör lizis sendromu:** Genellikle lösemi ve lenfomada uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye ikincil olarak ortaya çıkmakla birlikte, nadiren solid tümörlerde, özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde de izlenir. Hiperkalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hiperürisemi gelişir. Tedavide sıvı ile hidrasyon, gerektiğinde renal replasman tedavisi ve "rasburicase" (rekombinan urat oksidaz, çözülmeyen ürik asitten suda çözülen allopurinolün ayrıştırılmasını sağlar) kullanılır.
- iv. **Kardiyak tamponad:** Hipotansiyon, taşikardi, aritmi, EKG'de voltaj kaybı bulguları ile karakterizedir. Hemodinaminin bozulduğu durumlarda perikardiyosentez ve drenaj gereklidir.
- v. **Elektrolit bozuklukları:** Kemoterapiyi takiben ortaya çıkan diyare, bulantı, kusma, renal disfonksiyon ve paraneoplastik sendromlar akciğer kanseri hastalarında elektrolit bozukluklarının gelişmesine neden olur. Bu hastalar sıklıkla hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi ile yoğun bakım ünitelerine yatarlar. Hastalar hidrate edilmeli; sodyum, potasyum, magnezyum açıkları kapatılmaya çalışılmalı; hiperkalsemi durumunda ise bifosfonatlar veya kalsitonin kullanılmalıdır.
- vi. **Kemik iliği süpresyonu ve nötropenik sepsis:** Kemoterapi sonrası gelişen nötropenik ateş ve sepsis durumunda geniş spektrumlu antibiyotiklere başlanılmalı (antipsödomonal beta-laktam ve eğer hastanın kateteri veya yumuşak doku enfeksiyonu varsa dirençli Gr (+)'leri kapsayacak bir ajan tercih edilmelidir). Dört-yedi günlük antibiyotik tedavisine rağmen persistan veya tekrarlayan ateş durumunda ampirik antifungal tedaviye başlamak da

düşünülmelidir. Hastanın durumuna göre antiviral ajanlar ve ko-rimaksazol da başlanabilir. Granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) nötropeniden hastayı bir an önce çıkarmak için kullanılabilir ama metaanalizlerde G-CSF kullanımı ile febril nötropeni insidansının azaldığı, hastanede yatış süresinin kıaldığı ama mortalitenin etkilenmediği gösterilmiştir.

vii. Nötropenik kolit: Tifilit olarak da bilinen nekrotizan enterokolit diyare, karın ağrısı ve ateşle kendini gösterir. Hemato-onkolojik malignitelerde daha sık görülür. Özellikle çekumun mukozal hücre duvarının sitotoksik ilaçlar nedeniyle hasarlanması, bozulmuş immünite nedeniyle (nötropeniye sekonder) mikroorganizmaların barsak mukozasını invaze etmesi sonucu ortaya çıkan nekrotizan barsak enflamasyonudur. Ardından bakteriyemi ve ağır sepsis gelişir. Barsak perforasyonu riski vardır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle sepsis tedavi edilmeye çalışılır. Semptomlar devam ederse antifungal ajanlar da tedaviye eklenir.

viii. Posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu: Sitotoksik ajanların, immünsüpresiflerin kullanımı, hipertansiyon ve renal hastalık durumunda posterior serebral hemisferde simetrik beyaz cevher ödem alanlarının gelişmesi durumudur (en iyi MR ile gösterilebilir). Hastada baş ağrısı, konfüzyon, görme kaybı, epileptik nöbetler gelişir. Serebral kan akımının otoregülasyonunda bozulma olması, takiben serebral hiperemi ve sıvı ekstrevasyasyonunun gelişmesi ile ortaya çıkar. Kan basıncı kontrolünün sağlanması ile semptomlar hızlıca kaybolur.

Sonuç

Sonuç olarak, hangi malign hastaların YBÜ tedavisinden en çok yararlanacağı konusu tartışmalı olmakla birlikte, genel olarak son yıllarda YBÜ tanı ve tedavilerinde sağlanan gelişmeler ve uygulanan noninvazif tedavi seçenekleri malign hastaların prognozunu olumlu yönde etkilemiştir. Mevcut çalışmalar, yatalak olan ve primer hastalıkla ilgili iyileştirici tedavi şansı bulunmayan hastalar dışında bütün akciğer kanseri hastalarına, özellikle akut solunum yetmezliği gelişenlere, YBÜ tedavi şansı verilmesi gerektiğini, en azından kısa süreli "YBÜ tedavi denemesi" yapılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Freedman N, Hansen-Flaschen J. Prognosis of cancer patients in the intensive care unit. *www.uptodate.com*. January 2015.

2. Azevedo L, Caruso P, Silva U, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support. Results from a prospective multicenter study. *Chest* 2014;146(2):257-66.
3. Zarogolidis P, Pataka A, Terzi E, et al. Intensive care unit and lung cancer: when should we intubate? *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl 4): 407-12.
4. Slatore GC, Cecere LM, LeTourneau JL, et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-Medicare Registry. *J Clin Oncol* 2012; 30:1686-91.
5. Soares M, Toffart AC, Timsit JF et al. Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Annals of Oncology* 2014; 25:1829-35.
6. Darmon M, Azoulay E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Cur Opin Oncol* 2009; 21: 318-26.
7. Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 2008; 31:47-53.
8. Roques S, Parrot A, Lavole A, et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2044-50.
9. Soares M, Azoulay E. Critical care management of lung cancer patients to prolong life without prolonging dying. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2012-14.
10. Toffart AC, Minet C, Raynard B et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 2011; 139: 101-8.
11. Soubani AO, Ruckdeschel JC. The outcome of medical intensive care for lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2011;6: 633-8.
12. Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:5.
13. Pastores SM, Voigt LP. Acute respiratory failure in the patient with cancer: diagnostic and management strategies. *Crit Care Clin* 2010;26: 21-40.
14. Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2006; 32: 808-22.
15. Nava S, Cuomo AM. Acute respiratory failure in the cancer patient: the role of noninvasive mechanical ventilation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004; 51:91-103.
16. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; 29: 519-25.
17. Wigmore TJ, Farquhar-Smith P, Lawson A. Intensive care for the cancer patient-unique clinical and ethical challenges and outcome prediction in the critically ill cancer patient. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2013; 27: 527-43.

BÖLÜM 2

AKCİĞER KANSERİNDE SIK
GÖRÜLEN SEMPTOMLARIN
GİDERİLMESİ

Akciğer Kanserlerinde Ağrı

Tülin ARICI
Meltem UYAR

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre 2021 yılında dünyada 15 milyon yeni kanser olgusu ortaya çıkacaktır. Öte yandan, yeni tedaviler yaşam süresini uzattığı için kanser hastaları, hastalıktan ve hastalık tedavisinden kaynaklanan ağrıyla daha uzun süre yaşayacaklardır (1). Oysa kanser ağrısı, hastaları her yönden etkileyerek, yaşam kalitelerinde büyük değişiklik yaratmaktadır (2). Bu nedenle ağrı yönetimi, kanserin tüm evrelerinde, özellikle de ilerlemiş evrelerde önceliğe sahiptir (3).

Ağrı palyatif bakımda en yaygın görülen ve hastayı en çok sıkıntıya sokan semptomlardan biridir (3). Metastazlı kanser hastalarının %50'sinden fazlasında ve ileri evredeki hastaların %90'ından fazlasında ağrı olduğu tahmin edilmektedir (1). Kanser ağrısı hem tıbbi hem de psikososyal değişkenlerden etkilenen kompleks bir kavram olduğu için, ağrı tanısı hem kanserli hastada bakımın önemli bir parçasını oluşturmaktadır hem de uygun ve etkili ağrı yönetimi için temeldir (4,5,6). Ağrının sadece bir doku hasarı belirtisi olmadığı, aynı zamanda baş etme yetenekleri, vital bulgular, tıbbi ve cerrahi öykü, sosyoekonomik durum, kültürel geçmiş, cinsiyet, entelektüel yetenekler ve psikolojik değişkenler gibi çeşitli faktörlerden etkilenen kompleks bir kavram olduğunun hatırlanması önemlidir (6,7,8,9). Bu faktörler ağrı değerlendirmesi boyunca göz önünde bulundurulmalıdır (7). Sayısız fizyolojik, duyuşsal, afektif, kognitif, davranışsal ve sosyokültürel alanların değerlendirilmesini de içerdiği unutulmamalıdır (10). Hastanın bildirdiği ağrının kabul edilmesi ve ağrının hasta ile ailesi üzerindeki etkisinin bilinmesi, ağrı değerlendirmesini gerçekleştirmede temeldir (7,8).

Uluslararası Ağrı Teşkilatı Toksonomi Komitesi'nin tanımlamasında ağrı, vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan ve insanın geçmişte edindiği, sübjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan, emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir (11).

Bu tanımdan anlaşılacağı üzere ağrı, zamanla kişide davranış bozukluğuna varacak değişikliklere neden olan bir algılama olayıdır. Tedavi edilmemiş ağrı, hastaların fiziksel fonksiyonlarını ve sosyal ilişkilerini olumsuz yönde etkilemekte ve psikolojik rahatsızlıklara yol açmaktadır.

Başlangıç/İlk Değerlendirme

Başlangıç değerlendirmesi, her yeni ağrının bildiriminde ve hasta tarafından bildirilen her ağrı tipi için yapılmalıdır. Değerlendirme sürekli olmalıdır ve ağrı giderme planının değerlendirilmesini de kapsamalıdır. Hekim ve hemşire gibi sağlık personeli tarafından düzenli olarak hastalara ağrılarının olup olmadığının sorulması önemlidir. Hastalar sorulmadıkça sağlık personeline ağrılarından söz edemezler (7). Başlangıç değerlendirmesinin temelleri **Tablo 1**'de özetlenmektedir (13-15).

Tablo 1: Ağrının Klinik Değerlendirme Algoritması
1. Hastanın ağrı şikâyetine inanılmalıdır.
2. Ağrı öyküsü dikkatli bir şekilde alınmalıdır: Ağrının yeri, başlangıcı ile süresi, niteliği, şiddeti, ağrıyı artıran ve azaltan faktörler, ağrıya eşlik eden semptomlar ve daha önce uygulanan tedavi yöntemlerini de kapsayan o sıradaki ağrı öyküsü, tıbbi öykü, ilaçlar ve alerji öyküsü, ağrının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar.
3. Ağrı şikâyetleri önem sırasına göre listelenmelidir.
4. Daha önceki ve o sıradaki analjezik tedavisine yanıt değerlendirilmelidir.
5. Hastanın psikolojik durumu değerlendirilmelidir.
6. Hastaya alkol veya ilaç bağımlılığı öyküsü olup olmadığı sorulmalıdır.
7. Dikkatli tıbbi ve nörolojik muayene yapılmalıdır.
8. Uygun tanı yöntemleri değerlendirilmelidir.
9. Gerekli çalışmaları kolaylaştırmak için hastanın ağrısı tedavi edilmelidir.
10. Bireye uygun tanı ve tedavi yaklaşımları düzenlenmelidir.
11. Hastanın uyumunu sağlamada, anksiyetesini azaltmada ve tedavi değerlendirmesinde hasta bakımının sürekliliği sağlanmalıdır.
12. Hastanın ağrı tedavisine yanıtı tekrar değerlendirilmelidir.
13. Hasta ve ailesiyle gelecekte yapılabilecekler konuşulmalıdır.

Ağrı şikâyetinin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi için tam bir öykü alma, rutin bir parçası olarak düşünülmelidir (12,14,16). Genel tıbbi öykü alınması, tanı konulmasına önemli katkıda bulunur ve her zaman ağrı tanısının önemli bir kısmını oluşturur (9). Ağrı öyküsü, hastanın o sıradaki/mevcut ağrısının yanı sıra, geçmişteki ağırlı durumların anamnezini de kapsamalıdır (17).

Hastanın yanıtları, ağrının akut mu yoksa kronik mi olduğunun ve ağrı etiyojisinin belirlenmesinde ipuçları sağlayacaktır. Örneğin, kısa süreli paroksizmal spontan ağrı nöropatik ağrıyı düşündürür. Sadece ağırlık taşıyınca görülen sırt ağrısı spinal kemik metastazını gösterir. Bu işaretler ağrının altta yatan patofizyolojisini ve reçete edilen ilaçların etkisini kavramsallaştırmaya yardımcı olabilir. Çoğu kanser ağrısı, şiddetinde bazı değişimler olmakla birlikte, özellikle geceleri olmak üzere süreklidir.

Ağrının niteliği tanı ve tedavi için en önemli kriterlerden biridir, ağrı nedenini ortaya çıkarmada yararlı bilgiler sağlar; ayrıca ağrıyı tanımlamak için hastaya sorular sorulur. Hastaya ağrının neye benzediği sorulur veya ağrı nitelikleri bir liste halinde sunulur; hastanın ağrıyı tanımlamada kullandığı kelimeler kaydedilir (8,17,18). Hastalar iğneleyici, ışın yayıcı, yanıcı veya çarpıntı gibi duyuşal sıfatlar kullanabilirler. Bazı hastalar ise korkunç, tiksindirici veya ceza hissi gibi dokunaklı, çağrışım yapan kelimelerle durumlarını anlatmaya çalışırlar. Kullanılan diğer kelimeler dertli veya dayanılmaz'dır. Bu özellikler ağrının somatik, visseral veya nöropatik orijinli olup olmadığının anlaşılmasında yardımcı olur (8). Örneğin yanıcı veya donma şeklinde tanımlanan ağrı genellikle nöropatik orijinlidir (18). Yanma şeklinde ya da dizestezik özellikler taşıyan bir ağrı ile şiddetli batıcı, bıçak saplanması tarzındaki ağrı bir sinir lezyonunu düşündürür. Derinden gelen lokalize, sızlama tarzındaki ağrıda kemik metastazı akla gelmelidir. Kramp tarzında epizodik özellikler gösteren ağrı, içi boş bir organın tutulduğunu düşündürür. Göğüste sıkışma hissine yol açan sırt ağrısı, epidural spinal kord basısını akla getirmelidir.

Ağrıya neden olan organik patolojilerin varlığının ortaya konulabilmesinde ağrıya eşlik eden semptomların belirlenmesi önem taşır. Birçok malignitede ağrı ilk bulgu olabilir. Hastada ağrı ile birlikte zayıflama, iştahsızlık gibi belirtilerin varlığı, malignite açısından dikkat gerektirir (20). Ayrıca, akut komplikasyonların bir belirtisi olduğu için ağrıya eşlik eden semptomlar kritik önem taşır. Örneğin, ileri evre kolon kanseri ve kronik abdominal ağrısı olan bir hastada bulantı ile kusma gibi eşlik eden diğer semptomlar bulunduğu anda, obstrüksiyonu dışlamak için hemen tıbbi değerlendirilmenin yapılması gerekir (10).

Kanserli bireylere daha önce uygulanan tedaviler ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Agresif cerrahi, kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi bazı antineoplastik tedaviler kronik ağrı sendromlarından sorumludur. Bazı hastalar da hormon tedavisi veya radyasyon tedavisi gibi spesifik antineoplastik girişimlerden yarar görürler (4,10).

Ağrı semptomlarının yönetimi için hastaların önceden aldığı veya o sırada almakta olduğu reçeteli veya reçetesiz tüm ilaçların listesi elde edilmelidir. Hastanın o güne dek aldığı ağrı kesici ilaçlar da, ağrının şiddeti ve daha sonra uygulanacak yöntemler hakkında önemli ipuçları sağlar. Örneğin nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) kontrol altına alınabilen ağrı bir kemik metastazı kuşkusu uyandırırken, trisiklik antidepressanlar ya da karbamazepin verilerek kontrol altına alınabilen bir ağrı nöropatik süreçleri akla getirmelidir (10).

İyi bir öykü almanın ardından fizik muayene invazif olmayan, ucuz ve zaman kazandıran bir yöntemdir (12). Kansere ağrısının kapsamlı değerlendirilmesinde hastalar tam bir fiziksel muayeneden geçirilmelidir. Bu muayene, tümör yayılımının anatomik büyüklüğü ve hastanın fiziksel durumu hakkında önemli bilgiler de sağlar ve öyküyü aydınlatılabilir (8, 4, 16).

Psikiyatrik, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, nörolojik, romatolojik, genitouriner ve endokrin sistemi semptomları kaydedilir (16). Tam bir kas-iskelet sistemi muayenesi, nörolojik muayene ve toraks oskültasyonu ile fizik muayene tamamlanır. Akut ağrıda nörolojik ve kas-iskelet sistemi muayenesiyle bulguların saptanması zordur. Tetikleyici noktaların, siyatik ağrısı gibi kanser dışı bulguların atlanmaması gerekir. Medulla spinalis ve büyük sinir pleksuslarının baskıya uğraması bazen ilk bulgular olabilmektedir (12).

Mevcut ağrı şikâyeti ile ilgili olarak dikkatli bir öykü aldıktan sonraki ilk adım psikososyal öykünün öğrenilmesidir. Kansere hastalarında hem ruhsal bozukluklar gelişebilmekte hem de ruhsal durum bozuklukları olanlarda ağrı ve diğer somatik semptomlarla ilgili açıklamalar çok abartılı olabilmektedir (4).

Alkol veya ilaç istismarı öyküsü ağrı kontrolü için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu için, hastalarda rutin olarak alkol ve ilaç istismarı öyküsü araştırması yapılmalıdır (4, 7).

Kansere Ağrısını Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

Ağrı subjektif bir kavramdır, dolayısıyla da objektif olarak ölçümü mümkün değildir (18). Ağrı deneyiminin farklı boyutlarını değerlendirmede objektif yöntemler ağrı ölçüm araçlarıyla sağlanır; ağrı şiddeti geçerli ağrı ölçekleri kullanılarak ölçülmelidir (21, 22). Kansere ağrısı bulunan hastalarda ağrının varlığını, şiddetini ve ağrıyı giderme yöntemlerinin etkililiğini değerlendirmek için kullanılan çeşitli ölçekler bulunmaktadır (19,22-25). Ağrı değerlendirmesinde ölçek kullanımı, hastaların sayılar ya da kelimelerle bildirdiği ağrı şiddetinin ve niteliğinin olabildiğince objektif hale dönüştürülmesini, hastanın bakımını sürdüren hemşireler ve hekimler arasında farklı yorumların ortaya çıkmamasını sağlar (26). Ağrı değerlendirmesinde kullanılan öl-

çekler ağrısı tek boyutlu değerlendiren ölçekler ve ağrısı çok boyutlu değerlendiren ölçekler olmak üzere ikiye ayrılır. **Tablo 2'**de ağrı şiddetini ölçmede en yaygın olarak kullanılan ölçekler gösterilmektedir (26,27). Ölçeğin anlaşılır ve hasta tarafından etkili bir şekilde kullanılabilir olması ve her tanı koyma sürecinde aynı ölçeklerin kullanılması önemlidir (25,28). Ancak bazı ölçeklerin, uzun ve karmaşık olmaları nedeniyle klinik kullanımdan çok araştırma amacıyla uygulanması daha uygundur (25). Bu yüzden, ağrı şiddetinin tek boyutlu ölçeklerle ölçülmesine günlük uygulamada daha sık başvurulmaktadır (29).

Tanı Çalışmaları

Ciddi hastalığı olan hastalarda bile yardımcı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ağrı nedenlerini tanılamada yararlıdır. Fiziksel muayeneden sonra görüntüleme cihazlarıyla tanı doğrulanmalıdır. Düz radyografiler ve kemik taramaları uygun radyasyon tedavisi ve kemik ağrıları olan hastalarda ortopedik süreçler hakkında karar vermeye katkıda bulunur. Ağrılı kanser hastalarını değerlendirmede en iyi iki yöntem, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesidir. Kemik ve yumuşak dokunun görüntülenmesinde, kemik dokusundaki erken değişiklikleri saptamada, biyopsi ve invazif girişimlerde iğne yönünü belirlemede BT çok yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme ise, vertebra gövdesinin epidural medulla basısını değerlendirmede ve parankimal beyin metastazlarının saptanmasında kullanılır (1,4, 7).

Tablo 2: Ağrı Şiddetini Ölçmede Kullanılan Ölçekler	
Araç	Tanım/Uygulama
Tek Boyutlu Ölçekler	
Sayısal Skalalar	En sık kullanılan ağrı ölçekleridir ve hasta ağrısını 0-5, 0-10, 0-100 şeklinde, skalalarda işaretler.
Görsel Analog Skala (VAS)	Bir ucunda ağrısızlık diğer ucunda ortaya çıkabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler.
Kategori Skalaları	Sözel seçeneklerin kullanıldığı bu skalada hastanın ağrısını tanımlayan kelimeyi seçmesi istenir.
Burford Ağrı Termometresi	Kolay anlaşılır, numaralarla birleştirilmiş sözlü ifadelerden oluşur. Bu bağlamda 0-1 ağrısızlığı, 2-3 hafif, 4-5 rahatsız edici, 6-7 şiddetli, 8-9 şiddetli, 10 ise dayanılmaz ağrısı tanımlamaktadır.

Tablo 2: Ağrı Şiddetini Ölçmede Kullanılan Ölçekler (devamı)

Araç	Tanım/Uygulama
Çok Boyutlu Ölçekler	
McGill Ağrı Soru Formu	Kanser ağrısı olan hastalar için en iyi bilinen ölçektir. Çizelgenin tamamı çok ayrıntılıdır ve tamamlanması zaman almaktadır. Araştırmalarda kısa formunun kullanımı önerilmektedir.
Wisconsin Brief Ağrı Envanteri	Ağrı şiddeti ile kontrolü, psikolojik sıkıntı ve fonksiyonel yetersizliği ölçer. Geçerli ve güvenilir bir araçtır ve birçok dile çevirisi yapılmıştır. Araştırmalarda kısa formunun kullanılması önerilmektedir.
Memorial Ağrı Tanılama Kartı	Hastane ortamında kullanılmak üzere geliştirilmiş, ağrı şiddeti, ağrının kontrolü ve ruh halini belirleyen kısa ve basit bir soru formudur.
Tanımlayıcı Diferansiyel Skala	Ağrının duyuşal şiddeti ile hoş gitmeyen boyutu ayrı ayrı belirlenir ve oran derecelendirme işlemleri ile ağrı ölçümü yapılır.
West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri	Ağrının kognitif-davranışsal modeliyle tutarlı olarak, özellikle kronik ağrısı olan hastalarda kullanılmak için geliştirilmiş, çok boyutlu bir değerlendirme aracıdır.
Edmonton Kanser Ağrısını Evreleme Sistemi	Ağrı kontrolünün olası prognozunu belirlenmesini sağlar.
Memorial Semptom Tanılama Skalası	Kanser hastalarında en yaygın olarak görülen semptomların prevalansını, özelliğini ve verdiği sıkıntıyı değerlendirmek için geliştirilmiştir.
Edmonton Semptom Tanılama Skalası	Palyatif bakım hastalarında semptomların tanımlanması amacıyla geliştirilmiş bir skaladır.
Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi Destek Bakım Ünitesi Ağrı Tanılama Formu	Hastanın ne kadar süredir ağrısının olduğu, ağrının nedeni, ağrının süresi, ağrıyı azaltan ve artıran faktörler, ağrı tedavisi için kullandığı ilaçlar, ağrı şiddeti, ağrı tedavisinin etkisi, ağrı tedavisinden memnuniyet, ilaçlara bağlı yan etkiler ve ağrının günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini sağlar.

Kanser Hastalarında Ağrının Etiyolojisi ve Değerlendirilmesi

Kanser hastasını değerlendiren bir doktorun, kansere bağlı ağrının kompleks özelliklerinin farkında olması gerekir. Ağrının olası nedenlerini ve klinik özelliklerini bilmeli ve ona uygun tanı yöntemleri kullanarak spesifik ağrı nedenlerini hızla bulmalıdır. Kanser hastalarının ağrı nedenleri çok etkenlidir (30,31,32).

Yapılan çalışmalarda psikiyatrik tanısı olan kanser hastalarının, psikiyatrik tanısı olmayan hastalara göre daha yüksek oranda ağrıdan şikâyetçi oldukları bulunmuştur (33). Bu hastalarda hipokondriazis ve nevrozizm en sık saptanan psikiyatrik bozukluklardır. Kanser hastalarında kontrol edilemeyen ağrı, en büyük intihara bağlı ölüm nedenidir. Psikiyatrik bozuklukların düzeltilmesiyle ağrının hafiflediği gösterilmiş ve duygusal stabiliteye sahip hastaların yaşam sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır (30).

Kanser ağrısı somatik, visseral ya da nöropatik olabilir (30,32,34). Somatik ağrı genellikle iyi lokalize edilebilen sızlama, bıçak saplanır tarzda veya zonklayıcı karakterdedir. Periferal ya da derin dokulardaki hasara bağlı nosiseptörlerin aktivasyonu oluşur. Somatik ağrının en sık nedeni kemik metastazları ve postoperatif ağrıdır. Visseral ağrı iyi lokalize edilemez ve sıklıkla bulantı, kusma, terleme ve periferal vazospazm gibi otonomik fonksiyonlarla birlikte gözlenir. İç organlarda bulunan nosiseptörlerin uyarılmasıyla algılanan ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteri de etkilemişse keskin ve zonklayıcı karakterdedir. Nöropatik ağrı nöral dokunun, tümörün kendisi ya da anti-neoplastik tedavi nedeniyle hasarlanması sonucu oluşan, genellikle yanıcı ya da bıçak saplanır tarzda ağrıdır. Nöropatik ağrı birçok tedavi yöntemine dirençli olduğundan kanser hastalarında önemli şikâyet nedenlerindedir. Kanserli hastalarda **Tablo 3** ve **Tablo 4**'te görülen birçok farklı akut ve kronik ağrı sendromu mevcuttur.

Kanser Ağrısının Tedavisi

Ağrı tedavisi, ağrıya neden olan olayın ortadan kaldırılmasıyla sağlanır. Ancak ağrı, nedeninin ortadan kalkmasına kadarki sürede geçmiyorsa ya da ağrı nedeni yok edilemiyorsa, tedavi süresince hastanın ağrı duymaması için girişimlerde bulunulmalıdır.

Kanser ağrısının tedavisinde ana hedefler:

1. Optimal ağrı kontrolü,
2. Minimal yan etki ve maliyet,
3. Fizyolojik ve psikolojik iyilik,
4. Yaşam kalitesini yükseltmektir.

Tablo 3: Kansere Bağlı Akut Ağrı Sendromları

A.	Tanı ve tedavi müdahaleleri Lomber ponksiyona bağlı baş ağrısı Arteriyal ve venöz kan örnekleme Kemik iliği biyopsisi Lomber ponksiyon
B.	Postoperatif
C.	Tedavi müdahaleleri Plörodez Tümör embolizasyonu
D.	Analjezik teknikler Enjeksiyon ağrısı Spinal opioid hiperaljezi sendromu Epidural enjeksiyon ağrısı
E.	Antikanser terapileri
F.	Kemoterapi infüzyon teknikleri İntravenöz infüzyon ağrısı Venöz spazm Kimyasal flebit İlaç ekstrevasasyonu Atrasikline bağlı kızarıklık reaksiyonu Hepatik arter infüzyon ağrısı İntraperitoneal kemoterapi abdominal ağrısı
G.	Hormonal tedavi Göğüs kanserinde hormona bağlı akut ağrı
H.	Radyoterapi İnsidental ağrılar Orafaringeal mukozit Akut radyasyon enteriti ve proktokoliti
I.	Enfeksiyon Akut herpetik nevralji

Kanser ağrısında birçok farklı tedavi yöntemi tanımlanmıştır (**Tablo 5**). Mevcut koşullara en uygun yöntem ya da yöntemlerin seçilmesi hastaların büyük çoğunluğunda yeterli ağrı kontrolü sağlayabilmektedir. Kanser ağrısında yararlanılan yöntemler anti-tümör tedavisi, farmakolojik yöntemler, psikolojik ile psikososyal yöntemler, invaziv yöntemler ve nonfarmakolojik yöntemler olarak sıralanabilir (30, 32, 34, 35).

1- Anti-tümör tedavisi

Kanserli hastalarda ağrıya yol açan nedenler saptanabilir ve primer tedavi (ağrı etiyojisinin tedavisi) ile ağrı kontrolü sağlanabilir. Radyoterapi, kemoterapi, cerrahi

Tablo 4: Kansere Bağlı Kronik Ağrı Sendromları

Tümöre bağlı ağrı sendromları	Kanser tedavisine bağlı ağrı sendromları
A. Kemik ağrısı Multifokal ya da jeneralize kemik ağrısı Vertebral sendromlar Bel ağrısı ve epidural kompresyon Kemik pelvis ve kalçanın ağrı sendromları	A. Postkemoterapi ağrı sendromları Kronik ağrılı periferik nöropati Femur ve humerus başının avasküler nekrozu İntra-arteriyel infüzyona bağlı pleksopati
B. Baş ağrısı ve yüz ağrısı İntraserebral tümör Leptomeningeal metastazlar Kafa tabanı metastazları Ağrılı kranyal nevraljiler	B. Hormonal tedaviye bağlı kronik ağrı sendromları Prostat kanseri hormonal tedavisine bağlı jinekomasti
C. Tümörün periferik sinir sistemini etkilemesi Tümöre bağlı radikülopati Servikal pleksopati Brakiyal pleksopati Maling lumbosakral pleksopati Tümöre bağlı mononöropati Paraneoplastik ağrılı periferik nöropati	C. Cerrahi sonrası kronik ağrı sendromları Postmastektomi ağrı sendromları Radikal boyun disseksiyonu sonrası ağrı Posttorakotomi ağrısı Postoperatif donuk omuz Fantom ağrı sendromları Güçük ağrısı Postoperatif pelvis tabanı miyaljisi
D. Visseral ağrı ve tümöre bağlı diğer sendromlar Hepatik distansiyon sendromu Orta hat retroperitoneal sendrom Kronik intestinal obstrüksiyon Peritoneal karsinomatöz Malign perineal ağrı Üreterik obstrüksiyon	D. Radyoterapi sonrası kronik ağrı sendromları Pleksopatiler Kronik radyasyon miyelopatisi Kronik radyasyon enteriti ve proktiti Perine yanması sendromu Osteoradyonekrozu
E. Paraneoplastik nosiseptif ağrı sendromları Tümöre bağlı jinekomasti	

ve antibiyotik tedavisi, ağrı palyasyonu amacıyla uygulanacak yöntemlerle birlikte hastaların konforunu, işlevlerini ve sağ kalma sürelerini artırabilir (30,31,32,36).

Radyoterapinin analjezik etkililiği, özellikle ağrılı kemik metastazları ve serebral metastaza bağlı baş ağrıları olan hastalarda gösterilmiştir (37,38).

Kemoterapi, semptomların kontrolünü sağlar ve yaşam kalitesini yükseltir. Kemoterapinin analjezik etkisinin tümörün küçülmesine bağlı olarak ortaya çıktığı klinik olarak gözlemlenmektedir. Ayrıca tümörün küçülmediği hastalarda da analjezi sağladığı belirlenmiştir (39,40).

Tablo 5: Kanser Ağrısında Kullanılan Yöntemler

I-	Klinik değerlendirme
II-	Terapötik Müdahaleler
A.	Anti-tümör tedavisi
B.	Sistemik analjezik terapi
1.	Non-opioid analjezikler
2.	Opioid analjezikler
3.	Adjuvan ajanlar
4.	Yan etkilerin tedavisi
C.	Psikososyal tedavi
D.	İnvazif tedavi
1.	Periferel sinir blokları
2.	Pleksus blokları
3.	Nöroaksiyal tedavi
4.	Nöroablatif teknikler
E.	Nonfarmakolojik tedaviler
1.	Sıcak ve soğuk uygulamaları
2.	TENS
3.	Relaksasyon
4.	Distraksiyon
5.	Hipnoz
6.	Fizik tedavi yaklaşımları

Kanserli hastalarda birçok patolojinin düzeltilmesinde (metastatik kemik ağrısı, nöral yapıların kompresyonu, barsak ve üreter obstrüksiyonu, asid drenajı) cerrahi girişimler yararlı olabilmektedir (41).

Kanserli hastalarda immünosüpresyon, genel durum bozukluğu ve invazif girişimler nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık oluşur. Ağrılı hastalarda enfeksiyon geliştiğinde antibiyotik kullanımı ek analjezi sağlayabilir.

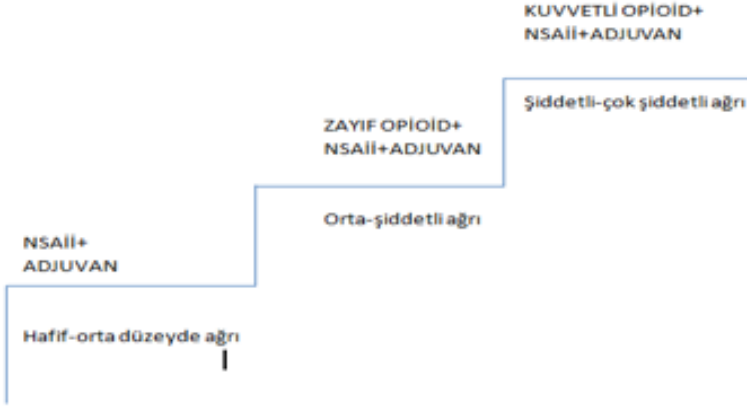
2- Farmakolojik yöntemler

Dünya Sağlık Örgütü'nün üç basamaklı analjezik merdiven sistemi (**Şekil 1**) esaslarına uyulduğunda, kanser hastasının %90'ında ve son dönem kanser hastalarının %75'inde yeterli ağrı tedavisi sağlanabilmektedir (42,43).

Ağrının giderilmesinde en temel yöntem analjezik ilaç tedavisidir. Analjezik ilaç tedavisi genellikle etkili, düşük riskli ve ucuzdur (44).

Başlıca üç grup ilaç tek başına ya da kombine edilerek uygulanmaktadır:

1. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ve asetaminofen
2. Opioid analjezikler
3. Adjuvan analjezikler



(NSAIİ: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar)

Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü'nün analjezik merdiven sistemi

Non-steroid antienflamatuar ilaçlar ve asetaminofen

Hafif ya da orta şiddetli kanser ağrısının başlangıç tedavisinde, ağrı şiddetinin arttığı hastalarda opioid ve/veya adjuvan ilaçlar ile birlikte analjezik, merdivenin üç basamağında da kullanılır (35). Non-steroid antienflamatuar ilaçlar tüm ağrı tiplerinde (perioist, plevra ve peritonun mekanik gerilmesi, tendon veya kaslara mekanik bası, anti-tümöral tedaviye bağlı kas ve eklemlerin enflamasyonu, cilt ve yumuşak doku ağrıları, baş ağrısı) etkili olmalarına karşılık özellikle metastatik kemik ağrılarınin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (45). Asetaminofen zayıf antienflamatuar etkisine rağmen benzer analjezik etkililik ve farmakolojik nitelikleri nedeniyle bu grupta yer almaktadır. Asetaminofen trombosit fonksiyonlarında inhibisyon yapmadığından, trombositopenik hastalarda kullanılabilir. Non-steroid antienflamatuar ilaçlar siklooksijenaz enzim inhibisyonuyla prostaglandin sentezini engellerler ve analjezik ile antienflamatuar etki oluştururlar. Ayrıca beyin ve spinal kord düzeyinde santral etkiye sahip olabilecekleri ve bu etkinin analjezide önemli bir rol oynayabileceği belirtilmektedir (45,46). Opioidler ile birlikte kullanıldıklarında, opioid dozlarının ve yan etkilerinin azalmasını sağladıkları saptanmıştır (47).

Opioid analjeziklerden farklı olarak hastalarda tolerans ya da fiziksel bağımlılık oluşturmazlar. Ancak tavan etkileri vardır, belirli bir dozun üzerine çıktığında analjezik etkileri artmaz ancak toksik yan etkileri oluşabilir (32).

Non-steroid antienflamatuar ilaçların güvenle kullanılması için potansiyel yan etkilerinin çok iyi bilinmesi gereklidir. Peptik ülserli, trombositopenili ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda, zorunlu kalınmadıkça kullanılmamalıdır.

Non-steroid antiinflamatuar ilaçların yan etkileri şunlardır (30,32,35):

- Peptik ülser ve kanama
- Renal hasar
- Hepatik disfonksiyon
- Hemostaz ve koagülasyon bozuklukları
- Elektrolit denge bozuklukları
- Karbonhidrat metabolizma bozuklukları
- Hipersensitivite

Opiooid analjezikler

Opiooidler kanser ağrısının tedavisinde en önemli ilaç grubudur. Ağrı mekanizmasından bağımsız olarak, orta düzeyde ya da daha şiddetli ağrısı olan bütün hastalarda sistemik opiooid tedavisi başlatılmalıdır. Analjezik etkileri beyin, spinal kord ve periferik sinir sistemindeki spesifik opiooid reseptörlerine bağlanarak oluşur (34,48).

Opiooid bileşikler çeşitli reseptör alt tipleriyle etkileşimlerine göre (agonist, agonist-antagonist ve antagonist) sınıflara ayrılırlar (49). Şiddetli kanser ağrılarında genellikle seçilen ilaçlar μ -reseptör agonistleridir. Orta şiddette kanser ağrılarında zayıf opiooidler (2. basamak), daha şiddetli ağrılarda ise kuvvetli opiooidler (3. basamak) kullanılır. Parsiyel agonist ya da mikst agonist-antagonist opiooidlerin kanser ağrısının tedavisinde yararları sınırlıdır (50).

İki opiooidin aynı analjezik etkiyi göstermesi için gerekli olan dozlarının oranına "eşanaljezik doz oranı" denir (**Tablo 6**). Eşanaljezik doz tabloları yeni bir analjezik

Tablo 6: Opiooid Agonist İlaçlar				
İlaç	10 mg İM morfine eşanaljezik doz (mg)		Yarılma Süresi (saat)	Etki Süresi (saat)
	İM	PO		
A. Zayıf Opiooidler				
Kodein	130	200	2-3	2-4
Oksikodon	7-10	15-20	2-3	2-4
Propoksifen	100	50	2-3	2-4
B. Güçlü Opiooidler				
Morfin	10	30	2-3	3-4
Hidromorfon	2-3	7.5	2-3	2-4
Metadon	1-3	2-6	15-190	4-8
Petidin	75	300	2-3	2-4
Oksimorfon	1	10	2-3	3-4
Fentanil TTS	100 μ g/s fentanil TTS = 2-4 mg/s İV morfin			48-72

ajan kullanılması gerektiğinde, kullanılacak yaklaşık dozun hesaplanmasında yararlıdır (30,32,34). Yaygın olarak kullanılan opioidlerin her birinin nispi güçleri, 10 mg parenteral morfin ile yapılan karşılaştırmaya göre belirlenir.

Opioid seçimi yapılırken hastanın ağrısının tipi ve şiddeti, yandaş hastalıkları, daha önce kullandığı ilaçlara toleransı ve gözlenen yan etkileri dikkate alınmalıdır (34,51). DSÖ basamak sistemine göre orta şiddette ağrısı olan hastalarda kodein, hidrokodon, oksikodon, tramadol; şiddetli ağrısı olan hastalarda morfin, hidromorfon, levorfanol, fentanil ve metadon kullanılmalıdır (52).

Morfin

Yarı-ömrünün kısa olması ve kolay titre edilebilmesi nedeniyle genel olarak ilk tercih edilen opioiddir (53). Uygulama yoluna göre etkisinin başlama ve analjezi süresi değişir. Genel olarak 4 ile 6 saat analjezi sağlar (54). Kronik kullanımında tolerans gelişmesine karşın, şiddetli ağrılarda fiziksel bağımlılık gelişmemektedir.

Kanser ağrısı tedavisinde tek dozluk üst sınır tanımlanmamaktadır (55). Titre edilerek verilen morfin, solunum depresyonuna neden olmaz, çünkü ağrı güçlü bir solunum stimülanıdır (56). Ancak sürekli morfin kullanılan kanser hastalarında, nöroşirürjikal ya da rejyonal blok uygulanması durumunda, solunum stimülanı olan ağrının kaybolması sonucu solunum depresyonu olabileceğinden dikkatli olmak gerekir (57).

Morfin dozunun üst sınırı yoktur; sağlanan ağrı palyasyonuna göre titre edilerek, doz %25-50 artırılarak ya da azaltılarak düzenlenir (58,59).

Morfin oral, rektal, subkutan (SC), intramüsküler (İM), intravenöz (İV), intraspinal ve inhalasyon gibi birçok yoldan uygulanabilir.

Morfinin oral yoldan verilmesi, bu yöntemin ucuz, noninvazif, kolay uygulanabilir ve sağlık personeline bağımlılığı azaltması nedeniyle en çok tercih edilen yoldur. Morfinin tavan etkisi yoktur ve yüksek dozları oral olarak uygulanabilmektedir. Hastaların %60'ı terminal döneme kadar alternatif yollara gereksinim duymazlar. Kontrollü salınan formunun 12 saatlik aralarla verilmesi kullanım kolaylığı sağlamaktadır (60).

Rektal yol, oral yol uygulaması kadar etkili bir yöntemdir ve oral ilaç alımında güçlük çeken hastalar için uygundur.

Subkutan olarak, intermitant 4 saatte bir ya da infüzyon şeklinde uygulanabilir. Hafif, kolay taşınabilen ve pille çalışan özel pompa sistemiyle morfinin devamlı SC uygulanması yapılabilir. Devamlı uygulama, kandaki morfin düzeyini sabit tutmakta ve 4 saatte birlik uygulamaya göre morfin gereksinimini azaltmaktadır (54).

Intramüsküler yol, ani ortaya çıkan ağrıların giderilmesinde etkili ve hızlı bir yöntemdir. İntravenöz yol, oral yoldan uygulamanın olanaksız olduğu hastalarda tercih edilebilir. Özellikle "Hasta Kontrollü Analjezi" yöntemi için tasarlanmış, doz ile za-

man programı yapılabilen, kolay taşınabilir özel pompa sistemleri mevcuttur. Uygulanacak doz 0,5-1 mg/saat infüzyon hızında başlatılır. Yeterli analjezi sağlanana kadar bu doz 1 mg/saat artırılarak sürdürülür. Saatlik İV doza geçişte, saatlik oral dozun 1/4 veya 1/5'i uygulama başlangıcı olarak alınır (61).

Transdermal fentanilin geliştirilmesi oral uygulamaya alternatif bir yol sağlamıştır (62). Transdermal bantlar 25-50-75-100 µg/saat uygulamaya uygundur. Genellikle 72 saatlik doz aralıkları hastalar için uygun olsa da, çok terleyen hastalarda olduğu gibi, 48 saatlik değiştirmeler de gerekebilmektedir. Transdermal fentanil, ciddi bulantı ve kusması olan ya da disfajili kanser hastalarında özellikle tercih edilmektedir (63).

Intraspinal yoldan morfin uygulamasında ise iki seçenek vardır: epidural yol ve intratekal yol. İntraspinal analjezi kronik ağrılı kanser hastalarında kateter uygulaması ile sürdürülmektedir. Ancak kateter uygulaması oldukça özen gösterilmesi gereken bir yöntemdir. Önemli komplikasyonlara yol açabileceğinden bu yöntemin uygulanmasında aşağıdaki kriterler göz önüne alınmalıdır:

- a. Hasta opioidlerden yararlanmış olmalıdır
- b. Kateter konacak bölgede enfeksiyon olmamalıdır
- c. Hastada davranış bozukluğu olmamalıdır
- d. Fizyolojik anormallikler bulunmamalıdır
- e. Sistemin maliyeti hastanın olanaklarına uygun olmalıdır
- f. Hasta ve yakınları sistemin kullanılmasını öğrenebilecek düzeyde olmalıdır
- g. Hastanın kalan ömrüne uygun bir sistem seçilmelidir

Tramadol (Contramal®)

Orta şiddetteki ağrıların tedavi edildiği ikinci basamak ağrı tedavisinde zayıf opioid ilaçtır. Santral etkili µ-opioid agonisti, monoaminerjik aktiviteye sahip sentetik analjeziktir. Non-opioid mekanizma, daha baskın olmasına karşılık, etkisini hem opioid hem non-opioid mekanizma ile gösterir. Akut ve kronik, orta şiddetliden, şiddetli ağrılara kadar etkilidir (64). Kapsül, tablet, ampul ve damla formları bulunmaktadır. Kapsüller 50 mg, tabletler 100 mg, 2 ml'lik ampuller 100 mg, damla formu ise 20 damla=50 mg olarak hazırlanmıştır. Erişkin hastalarda 50-100 mg ile ağrı tedavisine başlanılır ve 200-400 mg/gün olarak devam edilir. 600 mg/gün gibi yüksek dozda kullanılan hastalarda da güvenli ve etkili olduğu anlaşılmıştır (65). İntramüsküler ve İV uygulama olanağı vardır. İntravenöz uygulamalar bolus, infüzyon ve hasta kontrollü analjezi şeklinde yapılabilir. Yan etkileri tipik opioid agonistlerine oranla daha azdır. En sık gözlenen yan etkileri; baş dönmesi, bulantı, kusma, sedasyon, non-spesifik santral sinir sistemi irritasyonu ve koordinasyon bozukluğudur. Opioid etkileri zayıf ve yan etkileri daha az olsa da özellikle ilk kullanımda hastalar doz-yanıt ilişkisi stabil oluncaya kadar yakından izlenmelidir.

Kodein

Hafiften, orta şiddetli ağrılara kadar etkili bir opioiddir. Adjuvan ve non-opioid analjeziklerle kombinasyonu kanser ağrılarında etkilidir. Kodein, etkin analjezi sağlaması yanında, önemli bir tolerans ve fiziksel bağımlılığa neden olmamaktadır. Oral yoldan kullanılmaktadır. Nadir olarak bazı hastalarda bulantı, sedasyon, alerjik reaksiyon ve baş dönmesi yapabilir. Kanserde ağrı tedavisinin ikinci basamağında yer alan kodein için önerilen oral doz, ağrının şiddeti, adjuvan ve non-opioid kombinasyonuna bağlı olarak, 4 ile 6 saatte bir 15-60 mg'dır. Altmış mg İM kodein, 5 mg İM morfin uygulamasına eşdeğer analjezi sağlamaktadır.

Meperidin

Sentetik bir opioid agonisti olan meperidin morfinin onda biri eşanaljezik etkiye sahiptir. Kanser hastalarının ağrı tedavisinde, klinik kullanımına hızla tolerans gelişmesi ve metaboliti olan normeperidin yan etkileri nedeniyle kullanılamaz.

Opioidlerin yan etkileri

1. Konstipasyon,
2. İdrar retansiyonu
3. Kaşıntı
4. Santral sinir sistemi yan etkileri (öfori, disfori, sedasyon, konfüzyon, kooperasyon bozukluğu)
5. Bulantı ve kusma
6. Solunum depresyonu (bradikardi ile birlikte)
7. Tolerans gelişimi (devamlı kullanıldığında bir opioidin potensindeki devamlı düşme ve aynı analjezi düzeyini sağlamak için daha yüksek dozlara gereksinim duyulması hali)
8. Fiziksel bağımlılık (bir opioidin kullanılmasının ani olarak bırakılması sonucunda "yoksunluk sendromu" nun ortaya çıkması ile nitelenen durum)
9. Psikolojik bağımlılık (şaplanı haline gelmiş olan ilaç-zaman davranışıyla karakterize psikolojik ve davranışsal bir sendrom. İlaç kullanımıyla kontrolün kaybı ve zarara uğramasına karşılık sürekli kullanım dürtüsü vardır)

Genel olarak opioidlerin yan etkilerinin tedavisinde sistemik opioid dozunun azaltılması, yan etkiyi ortadan kaldırmaya ilişkin özgün tedavi, opioid rotasyonu ve uygulama yolunun değiştirilmesi tercih edilebilir (66,67).

Opioid rotasyonunda, kullanılan opioid ilaçta değişiklik yapılarak yan etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır. Opioid rotasyonu uygulamasında eşanaljezi tabloları kullanılmaktadır (68). Uygulama yolunun değiştirilmesiyle de yan etkilerin azaltılabileceği gösterilmiştir (69).

Uygulanan opioidin dozunun azaltılması genel olarak dozla ilişkili yan etkilerin de azalmasına neden olur. Hastada ağrı kontrolü en iyi şekilde sağlanmışsa, opioid dozunun tedricen azaltılması, etkili ağrı kontrolü sürerken dozla ilişkili yan etkilerin kaybolmasını sağlayacaktır.

Ağrı kontrolü yitirmeksizin opioid dozlarının azaltılmadığı durumlarda, non-opioid koanaljezikler veya adjuvan ajanların eklenmesi, ağrının nedenine yönelik bir tedavi uygulanması veya invazif yöntemlerin kullanılması gereklidir (55).

Opioidlerin olumsuz etkilerini önlemek ya da gidermek için semptomatik ilaçlardan da yaygın olarak yararlanılmaktadır.

Adjuvan analjezikler

Ağrı tedavisinin bütün basamaklarında yardımcı, destekleyici ve gerekli analjezik dozun azaltılması amacıyla kullanılabilen ilaçlara adjuvan ilaçlar denir. Bu amaca uygun birçok ilaç grubu vardır (**Tablo 7**) (70).

Trisiklik antidepressanlar, hem opioid analjeziklerin etkilerini artırarak hem de kendileri serotonin gerialımını engelleyerek, özellikle nöropatik ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (71). Tedaviye titre edilerek verilecek küçük dozlarla başlanmalıdır. Amitriptilin en sık kullanılan ajandır. Başlangıçta uyku etkisi görülmesine karşılık 1-2 haftada analjezik etkisi başlamaktadır. Yaşlı hastalarda daha belirgin olmak üzere birçok yan etkisi vardır. Özellikle kalp yetmezliği ve aritmi gibi ciddi kalp hastalıkları bulunanlarda kullanılmamalıdır. Selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin, trisiklik antidepressanlara göre daha düşük yan etki profiline sahip olmalarına karşılık etkinlikleri daha azdır (72). Adjuvan analjezik olarak sık kullanılmamakla birlikte, düşük yan etkileri nedeniyle alternatif ilaçlardır.

Antikonvülsanlar, genellikle nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (73). Karbamazepin spontan nöronal ateşlemelerin baskılanmasında ve trigeminal nevraljinin etkin tedavisinde kullanılır. Sinirlerde cerrahi travma ya da tümör invazyonuna sekonder olarak akut biçimde ortaya çıkan nöraljik ağrıların tedavisinde çok yararlıdır. Başlangıç dozu 100 mg olup titre edilerek artırılabilir. Hastalar yan etkileri, özellikle kemik iliği depresyonu yönünden dikkatle izlenmelidir (70). Gabapentinin (Neurontin®) rutin kullanıma girmesiyle antikonvülsanlar tekrar popülerite kazanmıştır. Kanser ve kanser dışı nöropatik ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok nöropatik ağrı tipinde etkililiğinin gösterilmesi, iyi tolere edilebilmesi ve düşük ilaç etkileşimi nedeniyle günümüzde nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır (74,75). Başlangıç dozu 100-300 mg/gün olup, her üç günde doz artırılır. Genellikle maksimum dozu 3600 mg/gün'dür ve 1-2 haftada maksimum tolere edilebilen doza çıkarılır (76). En sık gözlenen yan etkileri somnolans ve baş dönmesidir. Dikkatli titrasyonla genellikle iyi tolere edilmesine rağmen özellikle düşkün hastalarda somnolans tedaviyi sınırlandırabilir.

Tablo 7: Adjuvan Analjezikler

A. Çok amaçlı analjezikler
1- Antidepresanlar
a. Trisiklik antidepresanlar
b. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
c. Noradrenalin/serotonin geri alım inhibitörleri
2- Kortikosteroidler
3- α_2 -adrenerjik agonistler
4- Nöroleptikler
B. Nöropatik ağrıda kullanılan ilaçlar
1- N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri
2- Antikonvülsanlar
3- Lokal anestezipler
4- Topikal ajanlar
C. Kemik ağrısında kullanılan ilaçlar
1- Kortikosteroidler
2- Kalsitonin
3- Bifosfonatlar
4- Radyofarmasötikler
D. Kas-iskelet sistemi ağrısında kullanılan ilaçlar
1- Kas gevşeticiler
2- Tizanidin
3- Baklofen
4- Benzodiazepinler
E. Barsak obstrüksiyonu ağrısında kullanılan ilaçlar
1- Okreotid
2- Antikolinergikler
3- Kortikosteroidler

Steroidler analjezik etkiyi artırma, duygudurumu düzeltme, antiinflamatuvar ve antiemetik etki gibi birçok yararlı etkilere sahiptir. Özellikle metastatik kemik ağrısında, sinir ve spinal kord basısına bağlı ağrıda, intrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrılarında yararlıdır (77). Genellikle düşük doz kortikosteroid rejimi (örneğin deksametazon 2-4 mg, günde 1-2 kez) tercih edilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisine bağlı miyopati, hiperglisemi, kilo artışı ve disfori oluşabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında peptik ulkus riski daha da fazlalaşır (78).

Kemik metastazlarına bağlı ağrıları olan hastalarda kalsitonin ve bifosfonat hiperkalseminin düzeltilmesi ve ağrının palyasyonunda kullanılmaktadır (79,80).

3- Psikolojik ve psikososyal yöntemler

Multidisipliner yaklaşımda, psikiyatristler tarafından üstlenilen aktif psikolojik ve psikososyal yardımları kapsar. Psikofizyolojik teknikler (gevşeme çalışmaları, bi-

yogeribildirim, hipnoz), kognitif davranışçı teknikler ve psikoterapi mevcut yöntemlerdir.

4- İnvazif yöntemler

Dünya Sağlık Örgütü'nün "analjezik basamağı" geçerlilik çalışmalarına göre farmakolojik tedavi uygulanan kanser ağrılı hastaların %10-30'unda yeterli ağrı palyasyonu sağlanamamaktadır (81). Bu nedenle kanser ağrısının tedavisinde DSÖ'nün önerdiği merdiven sisteminin 4. basamağında invazif girişimler yer almaktadır (41).

Kanser hastalarında ağrı tedavisinin amacı maksimum ağrı kontrolü sağlarken yan etkilerin minimumda tutulmasıdır (82). Bazı hastalarda farmakolojik tedavilere rağmen ağrı kontrolü sağlanamamakta ya da yan etkiler nedeniyle ilaç dozları yeterince artırılamamaktadır. Uygun hastalarda invazif teknikler, ağrı palyasyonu amacıyla verilen analjezik ajanların dozlarını ve ona bağlı olarak yan etkilerini azaltmada etkili olmaktadır. Ağrının lokalizasyonuna göre birçok farklı invazif teknik uygulanabilir (**Tablo 8**).

Kanserli hastalarda ağrının giderilmesi amacıyla birçok invazif teknik tanımlanmıştır. Girişim kararında ve uygulanacak tekniğin seçiminde göz önünde tutulması gereken ilkeler:

1. Ağrı kontrolünün noninvazif yöntemlerle sağlanamadığı durumlarda uygulanmalıdır
2. Ağrı kontrolünde en etkili ve en az yan etkiye sahip olan girişim seçilmelidir
3. Kanser ileri dönemlerinde ağrının birden fazla kaynağının olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle minimal yan etkiye neden olabilecek bir farmakoterapi ile kombine edilerek ağrı düzeyi azaltılmaya çalışılmalıdır
4. Mümkün olduğunca tanınan bloklarla etkisi denendikten sonra uygulanmalıdır
5. Uygulama öncesi hastada sepsis, koagülopati gibi kontrendikasyon bulunmamalıdır
6. Hastaların psikolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır
7. Uygulamalar, girişimin başarı şansının artırılması ve komplikasyonların azaltılması amacıyla bu konuda deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır (32)

İnvazif analjezik teknikler:

- A. Rejyonel analjezik teknikler:
 1. İntraspinal (epidural ve intratekal) opioidler
 2. İntraventriküler opioidler
 3. İntraplevral lokal anestezipler
- B. Visseral ve sempatik kökenli ağrıda invazif teknikler (sempatik blok ve nörolizis):
 1. Çölyak plexus bloğu
 2. Splanknik sinir bloğu

Tablo 7: Adjuvan Analjezikler	
Ağrının Lokalizasyonu	İnvazif Teknikler
Yüz (Unilateral)	Gasser gangliyalizisi Trigeminal nöroliz İntraventricüler opioid
Farenks	Glossofaringeal nöroliz İntraventricüler opioid
Kol/Brakial pleksus	Spinal opioid ± lokal anestezi Kimyasal rizotomi Cerrahi rizotomi
Göğüs duvarı	Spinal opioid ± lokal anestezi İnterkostal nöroliz Paravertebral nöroliz Kimyasal rizotomi Cerrahi rizotomi
Batın (Somatik)	Spinal opioid ± lokal anestezi Kimyasal rizotomi Cerrahi rizotomi Kordotomi (unilateral ağrı)
Üst batın (Visseral)	Çölyak pleksus nörolizi
Alt batın (Visseral)	Hipogastrik nöroliz Ganglion İmpar nörolizi
Perine	Spinal opioid ± lokal anestezi Kimyasal rizotomi Cerrahi rizotomi Transsakral S ₄ nörolizi
Pelvis ve alt ekstremiteler	Spinal opioid ± lokal anestezi Kimyasal rizotomi Cerrahi rizotomi
Unilateral alt kadranda	Kordotomi
Multifokal ya da yaygın ağrı	Hipofiz ablasyonu Singulotomi

3. Süperior hipogastrik sinir bloğu
 4. İmpar (Walther ganglionu) ganglion bloğu
 5. Somatik yapıların sempatik blokajı
 6. Stellat ganglion bloğu
- C. Somatik ve nöropatik ağrıda nöroablatif teknikler (somatik nörolizis ya da yolak ablasyonu):

1. Kimyasal veya cerrahi rizotomi
2. Trigeminal nörolizis
3. Transsakral S₄ nörolizis
4. Kordotomi

D. Diğer:

1. Singulotomi
2. Hipofiz ablasyonu

Rejyonel analjezik teknikler:

Kanserli hastaların ağrıları, sistemik uygulamanın yetersiz kaldığı durumlarda opioidlerin nöroaksiyal uygulamalarına genellikle yanıt vermektedir. Ağrılarının özellikleri ve tahmini yaşam beklentilerine bağlı olarak epidural veya subaraknoid kateter tercih edilebilir. Kalıcı port uygulamalarından önce geçici infüzyon sistemleriyle uygulamanın etkililiği değerlendirilmelidir.

Intraspinal opioidler spinal kord opioid reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Çeşitli presinaptik ve postsinaptik opioid reseptörleri, spinal kordun dorsal boynuzundaki substansia jelatinozada saptanmıştır (83). Opioidler epidural veya subaraknoid olarak iki bölgeye de uygulanabilir. Genellikle epidural dozlar, subaraknoid dozların on katı kadardır. Örneğin epidural morfin dozları 1-10 mg iken, subaraknoid dozlar 0,1-0,5 mg arasındadır. Eğer ilaçların doz ayarlamasında hata yapılırsa doz aşımı oluşabilir. Kronik intraspinal uygulamalarda tolerans gelişebilir.

Intraspinal opioid uygulamalarının birçok yan etkisi vardır. En yaygın görülen yan etkileri solunum depresyonu, idrar retansiyonu, kaşıntı, bulantı ve kusmadır. Mevcut yan etkiler naloksan ile tedavi edilebilir.

Visseral ve sempatik kökenli ağrıda invazif teknikler (sempatik blok ve nörolizis)

Sempatik zincir vertebral kolon boyunca yer alır ve birçok nosiseptif bilgiyi taşır. Sempatik ganglionların blokajı ile visseral ve sempatik kökenli ağrılar ortadan kaldırılabilir. Tanı ve tedavi amacıyla uygulanabilir. Tümör ya da metastazların yayılımı ve anatomik varyasyonlar nedeniyle kanserli hastalarda floroskopi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılmalıdır (30,32,41,86). Kalıcı blokaj öncesinde tanısal bloklar ile etkisi test edilmelidir.

Birincil uygulaması kanser ağrısı tedavisi olmasa da sempatik kökenli ağrının giderilmesinde alt ekstremitelerde lomber sempatik blok, yüz ve üst ekstremitelerde ise stellat ganglion bloğu yararlı olabilir (87).

Torasik ve üst abdominal cerrahi sonrası postoperatif analjezi ve kot kırıkları, herpes zoster ve kanserle ilişkili ağrıların giderilmesi için interkostal blok kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Wargo BW, Burton AW. Cancer pain. In: Wallace MS, Staats PS, editors. Pain medicine and management just the facts. Intern ed. McGraw Hill Company; 2005. p.183-9.
2. Tafas CA, Patiraki E, McDonald DD, Lemonidou C. Testing an instrument measuring Greek nurses' knowledge and attitudes regarding pain. Cancer Nurs 2002 Feb;25(1):8-14.
3. Kaasa S, Loge JH. Quality of life palliative care: principles and practice. Palliat Med 2003; 17: 11-20.
4. Bruera E, Neumann CM. History and clinical examination of the cancer pain patient: assessment and measurement. In: Sykes N, Fallon MF, Patt R.B. editors. Clinical pain management cancer pain. London: Arnold; 2003.p. 63-71.
5. Campese C. Development and implementation of a pain management program. AORN J 1996;64:931-940.
6. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, et al. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999-2002). J Pain Symp Manag 2005 May; 29(5): 507-519.
7. Carver AC, Foley KM. Complications of cancer and its treatment. In:Cancer Medicine Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, Fifth editors. B.C. Decker Inc; 2000.p. 2204-7.
8. Cherny NI, Portenoy R: Practical issues in the management of cancer pain In:Wall PD, Melzack R, editors. Fourth ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.p.1479-1534.
9. Coy J. Pain management. In: White L, Duncan G, editors. Medical-surgical nursing an integrated approach, 2nd ed. Delmar Thomson Learning; 2002.p. 289-292.
10. Coyle N, Foley KM. Alterations in compartment pain. In Baird SB, McCorkle R, Grant M, editors. Cancer nursing a comprehensive textbook. W.B. Saunders Company; 1991.p. 782-805.
11. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
12. Erdine S. Kanser Ağrısı, İç: Onat H, Mandel NM, editörler. Kanser hastasına yaklaşım: Tanı, tedavi, takipte sorunlar. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s. 261-74.
13. Foley KM. Supportive care and the quality of life of the cancer patients. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles & Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1993.p. 2417-28.
14. Grossman SA. Pain control in patients with cancer. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ editors. Handbook of supportive care in cancer. New York: Marcel Dekker Inc; 1995.p. 207-20.
15. Guptill WE, Carr DB. Cancer pain assessment and management: a survey. J Back Musculoskel Rehab 1999;12:89-99.
16. Krabak BJ. Evaluation of the pain patient. In: Wallaca MS, Staats PS, editors. Pain medicine & management just the fact. Intern ed. McGraw Hill; 2005.p. 15-20.
17. Kocaman G. Ağrının ilaç dışı yöntemlerle kontrolü. İç: Ağrı: Hemşirelik yaklaşımları, Saray Tıp Kitabevleri; 1994.p. 89-118.
18. LeBel AA: Assessment of pain. In Ballantyne J, editor. The Massachusetts General Hospital handbook of pain management. 2nd ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2002.p.58-75
19. Woodruff R. Ağrının değerlendirilmesi. İç: Kanser Ağrısı (Çeviri: Babacan A, Akçalı DT). 1997.s. 26-7.
20. Yücel A. Kronik ağrılı hastada anamnez. İç: Erdine S, editör. Ağrı. İkinci Baskı, 2002.s.43-7.
21. Grossman SA, Gregory RE. Pain. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM, editors. Current cancer therapeutics. 2nd ed. Churchill Livingstone; 1996.p. 372-9.
22. Grossman SA. Pain control in patients with cancer. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ,

- editors. *Handbook of supportive care in cancer*. New York: Marcel Dekker Inc; 1995.p. 207-20.
23. Coy J. Pain management, In, White L, Duncan G, editors. *Medical-Surgical Nursing An Integrated Approach, 2nd Edition*. Delmar Thomson Learning; 2002. p. 289-92.
 24. American Cancer Society: *Cancer Pain Treatment Guidelines for Patients*, www.cancer.org/downloads/CRI/NCCN_pain.pdf Version I, January 2001, Erişim tarihi: Kasım 2004.
 25. Coy J. Pain management, In, White L, Duncan G, editors. *Medical-Surgical Nursing An Integrated Approach, 2nd Edition*. Delmar Thomson Learning; 2002.p. 289-92.
 26. Eti-Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2002;6(1):9-16.
 27. Bruera E, Neumann CM. History and clinical examination of the cancer pain patient: assessment and measurement. In Sykes N, Fallon MF, Patt RB, editors. *Clinical Pain Management Cancer Pain*. London: Arnold; 2003.p. 63-71.
 28. Rivera LM, McCaffery M. Pain Assessment. In: McCorkle R, Grant M, Frank-Stromborg, Baird SB, editors. *Cancer nursing: A comprehensive textbook, 2nd ed*. W.B. Saunders Company; 1996.p.1017-33.
 29. MOH Clinical Practice Guidelines. *Cancer Pain*. [http://www.pain.org.sg/pdf/cancer pain](http://www.pain.org.sg/pdf/cancer%20pain.pdf). March 2003, Erişim tarihi: Kasım 2004.
 30. Gordin V, Weaver MA, Hahn MB. Acute and chronic pain management in palliative care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 203-34.
 31. Conno FD, Panzeri C, Brunelli C, et al. Palliative care in a national cancer center: Result in 1987 vs. 1993 vs. 2000. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 499-511.
 32. Cherny NI. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 70-116.
 33. Derogatis LR, Marrow GR, Fetting J. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751-7.
 34. Hall EJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease: 1. *Postgrad Med J* 2004; 80: 148-54.
 35. Hall EJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease: 2. *Postgrad Med J* 2004; 80: 190-5.
 36. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, et al. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 23-31.
 37. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109-16.
 38. Ozols RF. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 3-11.
 39. Rothenberg ML. New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 1996; 10: 18-22.
 40. Kim A, Fall P, Wang D. Palliative care: optimizing quality of life. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105: 9-14.
 41. Jodan AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-3.
 42. Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of WHO guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 411-22.
 43. Vigano A, Bruera E, Almazor MES. Age, pain intensity and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 1998; 83: 1244-50.
 44. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.

45. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibitor. *Science* 1992; 257: 1276-9.
46. Weingart WA, Sorkness CA, Earhart RH. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm* 1985; 4: 53-8.
47. Pasternak GW. Multiple morphine and enkephalin receptors and the relief of pain. *J Am Med Ass* 1988; 259: 1362-7.
48. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 1-18.
49. Foley KM. The treatment of cancer pain. *New Eng J Med* 1985; 313: 84-95.
50. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy-indications and controversies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 1059-66.
51. Hanks GW, Conno F, Hana M, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
52. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 1996; 312: 823-6.
53. Walsh D. Advances in opioid therapy and formulations. *Support Care Cancer* 2005; 13: 138-44.
54. Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer* 2005; 13: 145-52.
55. Hanks GW, Twycross RG. Pain, the physiological antagonist of opioid analgesics. *Lancet* 1984; 1: 1477-8.
56. Hanks GW, Twycross RG, Lloyd JW. Unexpected complication of successful nevre block: morphine induced respiratory depression following removal of severe pain. *Anaesthesia* 1981; 36: 37-9.
57. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002; 10: 13-35.
58. Brant JM. Opioids equianalgesic conversion: the right dose. *Clin J Oncol Nurs* 2001; 5: 163-5.
59. Warfield CA. Controlled-release morphine tablets in patients with chronic cancer pain: a narrative review of controlled clinical trials. *Cancer* 1998; 82: 2299-306.
60. Baumann TJ, Batenhorst RL, Graves DA, et al. Patient-controlled analgesia in the terminally ill cancer patient. *Drug Int and Clin Phar* 1986; 20: 297-301.
61. Payne R. Factors influencing quality of life in cancer patients: the role of transdermal fentanyl in the management of pain. *Semin Oncol* 1998; 25: 47-53.
62. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997; 35: 25-32.
63. Leppert W, Luczak J. The rol of tramadol in cancer pain treatment-a review. *Support Care Cancer* 2005; 13: 5-17.
64. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comprasion to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 174-9.
65. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the advers effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-554.
66. Müller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain* 2005; 9: 571-79.
67. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86: 1856-66.
68. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-56.

69. Lussier D, Huskey AG, Russell KP. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist* 2004; 9: 571-91.
70. Ventafridda V, Bianchi M, Ripamonti C, et al. Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain* 1990; 43: 155-162.
71. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
72. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59: 14-7.
73. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Conno FD. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesic for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 441-5.
74. Oneschuk D, al-Shahri MZ. The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. *L Palliat Care* 2003; 19: 185-7.
75. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104.
76. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001; 9: 386-9.
77. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-40.
78. Roth A, Kolaric K. Analgesic activity of calcitonin in patient with painful osteolytic metastases of breast cancer: result of a controlled randomized study. *Oncology* 1986; 43: 283-7.
79. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157-69.
80. World Health Organization: *Cancer Pain Relief: With a guide to opioid availability*, 2nd ed. Geneva. World Health Organization, 1996.
81. Zenilman ME, Hardin RE. Surgery in the elderly: the evolving role of palliative care in general surgical practice. *Adv Surg* 2004; 38: 55-65.
82. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51.
83. Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, Fountzilas G. Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 1996; 39: 57-61.
84. Dionne C. Tumour invasion of the brachial plexus: management of pain with intrapleural analgesia. *Can J Anaesth* 1992; 39: 520-1.
85. Özyalçın NS, Talu GK, Çamlıca H, Erdine S. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004; 8: 539-45.
86. Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 639-53.
87. Sanders M, Zuurmond W. Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1509-12.

Akciğer Kanserinde Nefes Darlığı

Çiğdem BİBER

Solunum fonksiyonunun farkına varmak, hava açlığı hissi ve soluksuzluk duygusu, nefes darlığı tarif edilirken kullanılan tanımlamalardır. Nefes darlığı, hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumunu ileri derecede etkiler. Nefes darlığının algılanma derecesini en çok etkileyen faktörler fiziksel ve fizyolojik özelliklerdir ama psikolojik, emosyonel, çevresel, kültürel ve dinsel faktörler de nefes darlığı üzerinde etkilidir ve tedavi planlanırken mutlaka göz önüne alınmalıdır (1, 2).

Nefes darlığı, akciğer kanseri, özellikle de ileri evre kanseri bulunan hastalarda sık görülen bir semptomdur. Ancak solunumsal semptomlar akciğer kanserinin tüm evrelerinde ortaya çıkabilmektedir. Sigara kullanımı akciğer kanserinin en büyük etiyolojik faktördür ve uzun yıllar sigara kullanımına eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi diğer solunum hastalıkları nefes darlığına katkıda bulunur (2). Bu semptomun tanı sırasında görülme sıklığı %19-64 olarak bildirilmiştir; hastalığın ileri evrelerinde oran ortalama %32'dir ve yaşamın son döneminde %90'a ulaşır (1,3,4). Genel olarak akciğer kanserinde nefes darlığının bulunma sıklığı, yapılan araştırmalar arasında büyük farklılık göstermektedir. Bunun nedeni, nefes darlığının varlığını ve yoğunluğunu tanımlama ve değerlendirme yönteminde genel bir görüş birliğinin bulunmamasıdır. Bilindiği gibi, aynı derecede fonksiyonel bozukluğu olan hastalar, nefes darlığını farklı derecede algılar, farklı şekilde ifade ederler. Hastalar içinde buldukları psikik faktörlerden, toplumsal inanç yapılarından ve sosyokültürel durumlardan etkilenirler. Ancak bütün değerlendirme hastanın bu semptomu yansıtmaya biçimine göre yapılır ve tedavi ona göre şekillendirilir (5). Akciğer kanserinde

nefes darlığı yaşam süresinin kıaldığını gösteren bir ön bulgu olarak kabul edilebilir. Acil servise dispne ile başvuran kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan yaşam süresi 12 hafta olarak belirlenmiş, akciğer kanserinde bu sürenin 4 haftaya indiği gösterilmiştir (6). Sonuçta, özellikle yaşamın son döneminde bulunan akciğer kanserli olgular başta olmak üzere, nefes darlığı, hastalara ve onların tedavilerinden sorumlu tıbbi personele en fazla sıkıntı veren semptomdur. Özellikle yaşamlarının son döneminde bulunan kanserli hastaların en fazla nefes darlığı, ağrı ve depresyon palyasyonundan yarar gördüğü saptanmıştır ve dispne palyatif tedavi gerektiren ikinci önemli semptomdur (7). Bu semptom, nefes darlığına neden olan diğer hastalıklara benzer biçimde, kanserli hastalarda da, fiziksel ve biyokimyasal bozulmalar sonucu ortaya çıkmaktadır. Algılama farklılıkları, anksiyete, depresyon ya da opioid kullanımı gibi faktörler de nefes darlığının derecesini etkileyebilmektedir.

Nefes darlığının tedavisinden önce hastaların dispnesinin değerlendirilmesi gerekir. Günümüzde bu değerlendirme için geçerli skalalar bulunmaktadır. BORG skalası (1-10), görsel analog skala (1-100 mm), kanser dispne skalası, dispne-12 skala ve solunumsal distres skalası en çok kullanılan skalalardır.

Akciğer kanserinde nefes darlığının nedenleri, diğer akciğer hastalıklarından bazı noktalarda farklılık gösterse de, çoğu ile benzer özellikler içerir. Kansere bağlı nefes darlığı nedenleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir (3). Tablodan da anlaşılacağı gibi, dispneye neden olan faktörler çoğu kez bir arada bulunabilmekte ve nefes darlığının derecesini artırabilmektedir.

Akciğer kanserinde nefes darlığının giderilmesinin en doğru ve en iyi şekli, bu semptomu neden olan primer hastalık ve komplikasyonlarının tedavi edilmesidir. Primer hastalığın optimal tedavisine rağmen solunum sıkıntısı devam edenlerde tedavi mutlaka bu semptomun kendisine ve ona katkıda bulunan faktörlere odaklanmalıdır (8,9). Genel olarak baktığımızda akciğer kanserinde nefes darlığının semptomatik tedavisi üç temel başlık altında toplanabilir:

- Oksijen tedavisi
- Farmakolojik tedavi
- Genel destek yaklaşımları

Oksijen Tedavisi

Bilindiği gibi, solunum sisteminin kanser dokusuyla yaygın tutulumunda ve altta yatan obstrüktif bir hava yolu hastalığının varlığında nefes darlığının ve hipoksemi-nin artması kaçınılmazdır. Günümüzde oksijen tedavisi, akciğer kanserinde ve diğer kanserli hastalarda nefes darlığının tedavisi için önemli ve önerilen bir destektir. Bununla birlikte, kanserde oksijen desteğinin yararını gösteren az sayıda çalışma vardır

Tablo 1: Kansere Bağlı Dispne Nedenleri**Direkt kanserle ilgili nedenler**

- Primer/metastatik akciğer parankim tutulumu
- Hava yolu obstrüksiyonu (intrensek/ekstrensek tümör ile)
- Lenfanjitis karsinomatoza
- Plevral tümör
- Malign plevral efüzyon
- Perikardiyal efüzyon
- Vena kava süperior sendromu
- Tümör embolisi
- Frenik sinir paralizisi
- Atelektazi
- Trakeoözofageal fistül
- Göğüs duvarı invazyonu
- Patolojik kırık

Kanserle indirekt ilgili nedenler

- Pnömoni
- Kaşeksi
- Anemi
- Elektrolit anormallikleri
- Pulmoner emboli
- Paraneoplastik sendromlar
- Asit
- Kas disfonksiyonu
- Anemi
- Ağrı
- Pnömotoraks

Kanser tedavisi ile ilgili nedenler

- Cerrahi (pnömonektomi/lobektomi)
- Radyasyon pnömonisi
- Kemoterapi kaynaklı fibrozis/pnömoni

ve dispneik hastalardaki yararı konusundaki görüşler çelişkilidir (4,5,9-11). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kor pulmonale ve konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda oksijenin semptomatik yararıyla ilgili çalışmalar yüz güldürücü olmakla birlikte, genellikle restriktif solunum yetmezliği şeklinde seyreden akciğer kanserine bağlı nefes darlığında oksijen desteğinin yararlı olmadığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır (7). Bazı hastalarda oksijen tedavisiyle nefes darlığı algısı ve hipokse-mide düzelme izlenirken, bazılarında oksijen verilmesiyle iki parametrede de de-ğişiklik olmayabilmektedir; üçüncü bir grupta ise nefes darlığının algısı azalmakta ama hipokse-mide de-ğişiklik görülmemektedir. Bilindiği gibi, nazal mukozaya uygulanan sürekli gaz akımının trigeminal etkiyle nefes darlığı algısını azalttığı gösterilmiştir (9,11). Bazı görüşlere göre oksijen desteği, hipoksemik parametreleri düzeltiyorsa,

özellikle ilerlemiş hastalığı bulunan olgularda önerilmelidir, ancak bu tedavinin oksijen satürasyonuna göre değil hasta ihtiyacına göre verilmesi gerektiğini düşünenler çoğunluktadır. İkinci görüşe göre, nefes darlığı özellikle psişik ve emosyonel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir semptom olduğu için, hastanın kendini oksijenle güvende hissetmesi çok daha önemlidir ve hipoksemi parametrelerine bakılmaz (10). Günümüzde hipoksemi olmayan kanser ilişkili dispne de oksijen tedavisi önerilmemektedir. American College of Chest Physicians'ın (ACCP) kanıtı dayalı kılavuzunda, istirahatte ya da minimal aktiviteyle hipoksemik olan, ileri evreli hastalığı bulunan olgularda oksijen uygulaması önerilmektedir (12).

Farmakolojik Tedavi

Nefes darlığı tedavisinin belki de en önemli bölümünü farmakolojik tedavi oluşturmaktadır ve dispne de semptomu yönelik tedavi söz konusu olduğunda her zaman akla opioidler ve benzodiazepinleri de içeren anksiyolitikler gelmelidir.

Opioidler

Nefes darlığı tedavisinde en fazla tartışılan ve araştırılan ilaçlar opioidlerdir. İlk defa 1980'li yılların başında konuyla ilgili randomize kontrollü çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır ve dokuz randomize kontrollü çalışmanın ele alındığı bir metaanalizde sistemik opioidlerin nefes darlığı hissini-algısını azalttığı gösterilmiştir (13-15). Daha sonra yapılan çalışmalar da bu sonuçlar ile uyumludur (1). Morfin ve diğer analoglarının dispne hissini üç olası mekanizmayla azalttığı düşünülmektedir:

- Santral güdünün baskılanması
- Egzersiz ve istirahatte oksijen tüketiminin azaltılması
- Nefes darlığının santral algılamasının değiştirilmesi ve azaltılması

Bunun yanı sıra kardiyovasküler fonksiyonu düzenler, pulmoner damarların vazodilatasyonuna neden olarak kalbin ön yükünü düşürür ve hipoksi ile hiperkapniye solunumsal yanıtı azaltırlar (1,4,9,13-15). Opioidlerin gerek malign gerekse non-malign akciğer hastalıklarında nefes darlığı üzerindeki olumlu etkileri metaanalizler ve randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Günümüzde de hâlâ opioidlerin klinisyenler tarafından kullanımına korku ve şüpheyle yaklaşılmasına karşılık oral ya da parenteral opioid kullanımı kansere bağlı olan, özellikle de ilerlemiş hastalığın neden olduğu nefes darlığında hayati öneme sahiptir ve dispne tedavisinde ilk seçeneği oluşturur (1,4,9,15-18).

Optimal opioid dozunun ve uygulama yönteminin henüz kesin olarak belirlenmemiş olmasına karşılık, bazı temel konularda fikir birliği vardır. Birçok çalışmada

farklı ilaçlar, farklı dozlarda ve farklı uygulama yöntemleri ile çalışılmıştır (5). Burada özellikle dikkat edilmesi gereken nokta, hastanın daha önce opioid kullanmış olup olmadığının araştırılmasıdır. Bunun yanı sıra *“tedaviye düşük dozda başlamak ve dozu yavaş yavaş artırmak”* en çok dikkat edilmesi gereken ilkedir. Bu ilkeye özellikle daha önce herhangi bir nedenle opioid kullanmamış olanlarda, yaşlı hastalarda ve KOAH'lılarda dikkat etmek gerekir. Birinci basamak tedavisinde opioidler ve dozları **Tablo 2'**de gösterilmektedir (3). Şiddetli dispneyi yönetebilmek için ilk başta günlük total dozun %10-20'si her saat başı verilebilir ya da doz her 24 saatte bir %25-50, bazen de %100 oranında, semptomlar kontrol altına alınıncaya kadar artırılabilir. Genç hastalarda, duruma göre, total dozun iki katıyla tedavi başlatılabilir. Beraberinde ciddi KOAH, kronik akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarda doz %50 oranında azaltılarak başlatılmalıdır. Çok ciddi ve şiddetli nefes darlığı olan, özellikle yaşamının son döneminde bulunan olgularda sürekli infüzyon gerekebilir. Doz titre edilerek başlatılmalıdır; başlangıçta kümülatif dozun %50'si ilk saatlerde verilebilir. Nefes darlığı aralıklı olarak gelişen ya da egzersizle ortaya çıkan olgularda egzersizden önce küçük bir doz opioid verilebilir. Başlarken bu ajanların yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Opioid tedavisinde oluşabilecek yan etkiler **Tablo 3'**te sıralanmaktadır. Bunların en önemlileri olan konstipasyon ve bulantı hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozar. Hastalar opioidlerin konstipasyon dışındaki bütün yan etkilerine 1-2 hafta içinde tolerans geliştirirler. Bu yüzden opioid verilen bütün hastalar konstipasyonu önlemek için etkili barsak rejimleri ve laksatiflerle en baştan, eşzamanlı olarak tedavi edilmelidir (8,17). Dispne tedavisi için standart opioid dozları, yavaş salımlı dozlarla değiştirilerek ve en düşük dozdan başlanarak 8-12 saatlik aralarla verilebilmektedir (2,8). Bu noktada önemli olan, hastaya ve nefes darlığının derecesine göre bir doz planının oluşturulmasıdır.

Daha önce de değinildiği gibi, nefes darlığının farmakolojik tedavisinde opioidler birinci basamak tedaviyi oluşturur. Günümüzde hâlâ palyatif bakım alanında opioid korkusu yaygın bir sorundur ve çoğu zaman bu korku eksik tedaviyle sonuçlanmaktadır. Opioid korkusunun nedeni, bu ilaçların özellikle ek akciğer hastalığı bulunan kişilerde karbondioksit düzeylerini artırarak solunum depresyonu yapmasıdır. Oysa

Tablo 2: Birinci Basamak Tedavi: Opioidler ve doz şeması		
İlaç	Doz	Doz Aralığı
Morfin sülfat	2,5-5 mg oral	4 saatlik aralarla
Oksikodon	2,5-5 mg oral	4 saatlik aralarla
Hidromorfon	0,5-1 mg oral	4 saatlik aralarla
Kodein (orta dispne)	30 mg	4 saatlik aralarla

Tablo 3: Opioidlerin Yan Etkileri

Bulantı, kusma
Ağız kuruluğu
Sedasyon
Mental durumda bozulma
Konstipasyon
Uykuda oksijen desatürasyonu
Respiratuar depresyon

parenteral olarak verilen morfin ve analoglarının bile böyle bir etkide bulunmadığı, solunum fonksiyonlarında herhangi bir bozulmaya yol açmadığı ortaya konulmuştur. Karbondioksit düzeyleri bazen önemsiz ölçüde artabilir ama oksijen satürasyonunda anlamlı bir değişiklik olmaz (2). Hastalar oluşabilecek solunum depresyonu yönünden yakın izleme altında tutulmalıdır. Sonuç olarak oral ya da parenteral opioid kullanımı, akciğer kanserinin özellikle de ilerlemiş hastalığın neden olduğu nefes darlığında hayati öneme sahiptir. Ayrıca bir opioid antagonisti olan naloksan verilmesinden sonra hastalarda dispnenin artması, nefes darlığı kontrolünde endojen opioidlerin de önemli bir rol oynadığını kanıtlamaktadır.

Son yıllarda nefes darlığı bulunan hastalarda farklı dozlarda nebülize opioid uygulamasının semptomatik bir rahatlama sağladığı gündeme gelmiştir. Opioid reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yer alır ama aynı zamanda, trakeobronşiyal ağaçta ve özellikle de alveoler duvarlarda yüksek konsantrasyonda buldukları saptanmıştır. Bu bulgu, opioidlerin nebülize formda verilmesinin yararlı olabileceği düşüncesini yaratmıştır. İnhaler opioidlerin hepatik metabolizmadan korunabileceği ve bulantı, kusma ve konstipasyon gibi istenmeyen yan etkilerinin minimize edilebileceği düşünülmüştür (4,14,19,20). İnhaler morfin, plazma zirve düzeyine 10 dakikada ulaşır; biyoyararlanımı %9-35 arasında değişir (20). Başlangıçtaki konuyla ilgili kontrollü olmayan çalışmalar ve tek olgu sunumları çok ümit verici bulunmuş ama daha sonra yapılan kontrollü çalışmalar nebülize opioidlerin plaseboya göre semptomatik yararını gösterememiştir (1,4,21). Ayrıca morfin ve hidromorfon preparatları, histamin salımına ve özellikle astımlılarda şiddetli bronkokonstrüksiyona yol açabilmektedir. Dolayısıyla günümüzde opioidlerin nebülize kullanımı önerilmektedir. Nebülize morfin dozları **Tablo 4**'te verilmektedir (20).

Adjuvan tedavi

Kansere bağlı nefes darlığının semptomatik tedavisinde ikinci basamak terapiyi fenotiazinler ve benzodiazepinler oluşturur.

Tablo 4: Nebülize Opioid Doz Şeması

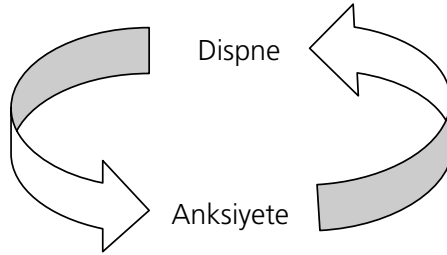
2,5–10 mg Morfin sülfat	2 ml %0,09 NaCl solüsyona eklenerek nebülizasyonla uygulanır
0,25–1 mg Hidromorfon hidroklorid	
25 µg Fentanil sitrat	

Fenotiyazinler

Nefes darlığı bulunan kanserli hastalarda fenotiyazinlerin net etkisini gösteren herhangi bir çalışma yoktur (1,4). Ancak dispne tedavisinde kullanımını destekleyen kontrollü olmayan birçok çalışma vardır. Daha önceleri yan etkileri nedeniyle kullanımından kaçınılsa da özellikle terminal kanserli olgularda tedaviye eklenmesi önemle vurgulanmıştır. Geçmişte şiddetli nefes darlığında sedasyon ve anksiyoliziste benzo-diazepinlere tercih edilmiştir. Güncel kanıtlar bu ajanların dispne tedavisindeki yeri konusunda tutarlı değildir. Benzodiazepinlerle birlikte doz şeması **Tablo 5**'te yer almaktadır (3-22).

Benzodiazepinler

Kansere bağlı nefes darlığında benzodiazepinlerin rolü tam olarak tarif edilmemiştir. Bununla birlikte kanser-nefes darlığı-anksiyete ilişkisinin söz konusu olduğu bütün hastalarda, bütün dünyada yaygın biçimde kullanılmaktadır. Hipoksik ve hiperkapnik yanıtı baskılayarak ve solunum sıkıntısına neden olan emosyonel tepkileri değiştirerek nefes darlığının tedavisini sağlarlar. Dispneli hastalara çoğunlukla anksiyete eşlik eder. Nefes darlığının anksiyeteye yol açabilmesinin yanı sıra anksiyete de nefes darlığının alevlenmesine neden olabilir.



Opioidler tek başına nefes darlığı-anksiyete ilişkisini kırsa da, özellikle anksiyolitik etkilerine kısa sürede tolerans gelişir. Bu nedenle benzodiazepin grubu ilaçlar özellikle yaşamın son döneminde, hastalığa bağlı korku ve anksiyete için çok yaygın biçimde kullanılmaktadır (3-5). Benzodiazepin kullanımı ile ilgili dozlar **Tablo 5**'te yer almaktadır.

Tablo 5: Fenotiazin ve Benzodiazepin Doz Şeması

Benzodiazepinler		
İlaç	Doz	Doz aralığı
Lorazepam	0,5-1 mg oral	6-8 saatlik aralarla
Diazepam	5-10 mg oral	6-8 saatlik aralarla
Klonazepam	0,25-2 mg oral	12 saatlik aralarla
Fenotiazinler		
Klorpromazin	7,5-25 mg oral veya sc	6-8 saatlik aralarla
Metotrimeprazin	2,5-10 mg oral veya sc	6-8 saatlik aralarla
Levomepromazin	6,25 mg oral	
<i>Tablodaki ilaçlar gerektiğinde veya düzenli olarak uygulanır</i>		

Kanserli hastaların yaşamlarının son haftalarında nefes darlığının tedavisinde midazolamin opioid tedavisine eklenmesinin başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (22). Midazolamin 24 saatte 5-10 mg subkutan verilmesi ve gerektiğinde hastanın ihtiyacına göre 2,5-5 mg daha eklenmesi önerilmelidir. Palyatif bakım ünitesinde subkutan infüzyonla, günlük 10-60 mg dozda opioid tedavisine eklenmektedir (23,24). Midazolamin nefes darlığının kontrolünde morfinin etkisini artırdığı bildirilmektedir. Yine hayvan deneylerinde midazolamin opioid toleransını kırdığı gösterilmiştir (23). Sonuç olarak nefes darlığı tedavisinde benzodiazepin kullanımında midazolam dışı ajanlar, çoğunlukla hastanın oral ilaç alabilmesine bağlıdır. Yaşamın son döneminde en uygun ilaç sadece parenteral formu bulunan midazolamin titre edilerek hasta tedavisine eklenmesidir ve başarılı sonuçlar vermektedir.

İnhale furosemid

Çok sayıda olgu raporu ve kontrollü olmayan çalışmada, kanser hastalarında inhale furosemidin nefes darlığı algısını azalttığı bildirilmektedir (4,25,26). Furosemid çok sık reçete edilen bir *loop* diüretiktir. İnhalasyon ile öksürük ve bronkokonstrüksiyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu etkileri, nefes darlığını nasıl giderdiğini açıklamamaktadır. Bugün için rutin uygulamaya girmesi konusunda yeterli kanıt yoktur ve daha güçlü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer tedaviler yetersiz kaldığında 20 mg furosemid 2 ml %0,9 sodyum klorür (NaCl) solüsyonuna katılarak, günde 4 kez nebulizasyonla verilebilir (22, 25, 27).

Akciğer kanserinde nefes darlığının semptomatik tedavisinde anlatılan birincil tedavi ek olarak kortikosteroid ve bronkodilatör ilaçlar kullanılmaktadır. Özellikle kortikosteroidler radyasyon pnömonisi, bronşiyolitisi obliterans, organize pnömoni, lenfanjitisi karsinomatoza, vena kava superior sendromu, peri-kitlesel ödemin azal-

ılması gibi enflamatuar bileşenin yoğun olduğu kanserli hastaların nefes darlığının tedavisinde yararlı olmaktadır. Yine eşlik eden astım ve KOAH gibi hastalıkların tedavilerinde de etkilidir. Diğer taraftan kortikosteroidlerin bazı kas gruplarında oluşturduğu olumsuz fonksiyonel ve patolojik değişikliklere dikkat etmek gerekmektedir. Bu etkinin diğer kaslara göre diyafragma üzerinde daha belirgin olduğu ileri sürülmektedir ve bu durum, özellikle ilerlemiş kanserli olgularda sıklıkla görülen kaşeksi ve kas zayıflığı varlığında önemli olabilmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin kansere bağlı nefes darlığının tedavisindeki etkisini gösteren kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (1,10). Akciğer kanserine bağlı nefes darlığı bulunan olgularda aynı zamanda astım ve KOAH gibi eşlik eden hastalıkların tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar da nefes darlığının tedavisinde etkili ve yardımcıdır (5,10).

Genel Destek Yaklaşımları

Nefes darlığının semptomatik tedavisinde kullanılan nonfarmakolojik girişimler henüz sistemli olarak değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda fan kullanımı, anksiyeteyi giderici eğitimler, pulmoner rehabilitasyon ve noninvazif ventilasyona dair cesaret verici kanıtlar elde edilmiştir.

Fanlar

Günümüzde nefes darlığının tedavisi ile ilgili bütün kılavuzlarda fanların kullanımından ve yararından söz edilmesi ilginçtir ve bu konu ile ilgili kontrollü çalışmalar olmasa bile, şiddetli nefes darlığı ile ilgili bütün kriz planlarında fanlar yer almaktadır. Fan yardımı ile soğuk havanın, özellikle yüz bölgesine uygulanması, nefes darlığını azaltmaktadır. Yüz bölgesinde bulunan mekanoreseptörlerin uyarılması veya cilt yüzeyinde sıcaklığın düşürülmesi trigeminal sinirin 2. ve 3. kolunu uyarır, bu durum nefes darlığı üzerinde santral inhibisyon oluşturur ve dispne algısı azalır. Fan kullanımıyla ilgili herhangi bir yan etki yoktur; bu yöntem hem ucuzdur hem karmaşık bir ekipmanı yoktur hem de kullanıcı için özel dikkat gerektirmez. Gerçekten de hastalar çoğu zaman kendiliğinden vantilatörlerin ya da dondurucuların önünde oturarak rahatladıklarını ifade ederler (3,4,8,28).

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyonun KOAH'lı hastalarda nefes darlığını azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bilinmektedir. Son zamanlarda kanserli hastalarda fiziksel egzersizin cesaretlendirilmesinin çok önemli olduğu vurgulanmaktadır. Hem operasyon öncesinde hem de sonrasında yapılan çalışmalar ve opere edilemeyen hastalarla yapılan araştırmalar, pulmoner rehabilitasyonun bu hastaların yaşam kalitelerini artırdığını

göstermektedir. Dispne, yorgunluk ve ağrı gibi semptomlarda azalma ile mobilite, enerji, emosyonel durum ve uyku gibi yaşam kalitesini etkileyen parametrelerde iyileşme, 6 dakika yürüme mesafesinde artma bildirilmektedir. Bireysel olarak düzenlenen ve hastalığın progresyonuna göre modifiye edilen bir rehabilitasyon programının hasta morali ve nefes darlığı algısı üzerinde iyileştirici etki yaratabileceği belirtilmektedir (4,29,30).

Noninvazif Ventilasyon

İlerlemiş kanserli olgularda noninvazif mekanik ventilasyonun kullanımıyla ilgili güçlü kanıtlar vardır (29-32). Kanserli hastalarda ilerleyici kas güçsüzlüğünün bulunması noninvazif ventilasyondan yarar sağlanabileceğini akla getirmiştir. İlerlemiş solid kanserli ve solunum yetmezlikli hastalarla yapılmış yeni bir randomize kontrollü çalışmada noninvazif ventilasyonun oksijen tedavisi ve opioid ihtiyacı ile karşılaştırıldığında, dispneyi daha iyi kontrol ettiği gösterilmiştir (33). Sonuç olarak, akut solunum sıkıntısı bulunan kanserli hastalarda noninvazif ventilasyonun etkin bir solunum desteği sağladığı düşünülmektedir.

Solunum Teknikleri

Büyük dudak solunumu ile diyafragmatik solunum sağlanır ve solunum hızı kontrol edilebilir. Böylelikle fonksiyonel rezidüel kapasite azalır, solunum kas gücü artar ve solunum kas işi de azalmış olur. Akciğer kanserinde büyük dudak solunumunun etkisini kanıtlayan çok fazla çalışma bulunmamasına karşılık, fizyolojik etkiler göz önüne alındığında, benzer yararlar beklenmektedir. Özellikle kanserli hastalarda solunum tekniklerinin etki derecesini göstermeye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Dispne yakınması olan ve uygun bulunan her hastada denenmesi ve öğretilmesi önerilmektedir (34,35).

Bilindiği gibi bazı pozisyonlarda hastaların dispne hissi azalmakta ama bu pozisyon durumu hastadan hastaya değişmektedir. Pozisyon alma, genel olarak transdiyafragmatik basıncı azaltmaya, bunun sonucunda daha fazla akciğer ekspansiyonu sağlayıp gaz değişimini artırmaya yönelik bir durumdur. Yine göğüs duvarı vibrasyonu ve nöroelektriksel kas stimülasyonunun yararlı olduğu yönünde görüşler vardır. Yürüyüş ve egzersiz eğitiminin de yararı gösterilmiştir. Başta kanser hastaları olmak üzere bütün dispneli hastalar sedanter yaşamlar sürdürürler. Bu yaşam tarzı kondüsyon bozukluğuna, ardından kas ile fonksiyon kaybına ve sonuçta da izolasyona yol açar. Alt ve üst ekstremitte egzersizlerinin düzenli yapılmasının dispne algısını azalttığı bilinmektedir ve gerekirse fizyoterapist yardımı alınmalıdır (22).

Diğer Genel Yaklaşımlar

- Hasta odasında az sayıda kişi bulunmalıdır
- Oda sıcaklığı düşürülmeli ve hava nemlendirilmelidir

- Pencereler açılmalı ve kişi dış dünyayı izleyebilmelidir
- İritanlardan, özellikle sigara dumanından kaçınılmalıdır
- Hastanın başı yukarı kaldırılmalıdır
- Malnütrisyon düzeltilmeli ve kalori ihtiyacı düzenlenmelidir

Hastalar yaşamlarının son birkaç gününe, özellikle de son birkaç saatine ulaştıkları zaman dispne tedavisine çok agresif bir şekilde yaklaşılması gerekebilir. Ağır terminal dispne, nasıl baş edileceği bilinmiyorsa, sağlık çalışanlarını da yoran ve üstlerinde baskı oluşturan bir durumdur. Hasta acil ve agresif bir şekilde parenteral opioidler ve parenteral anksiyolitik ajanlarla, eğer başarılıyorsa rahat solunuma geçinceye kadar tedavi edilmelidir (3). Hastaya sedatifler uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır. Ancak ne yazık ki destek bakım ünitelerinde, yaşamın son bir haftasına ya da son saatlerine erişen kanserli olguların %5-50'sinde ağır dirençli dispne geliştiği, bu nefes darlığına anlatılan tedavi stratejilerinin yetersiz kaldığı ve bu hastalara ağır sedasyon gerektiği saptanmıştır (22,36).

KAYNAKLAR

1. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008; 16: 329-37.
2. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 473-81.
3. Thomas JR, Von Gunten F. Management of dyspnea. *J Support Oncol* 2003; 1: 23-34.
4. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nature Clin Pract Oncol* 2008; 2: 90-100.
5. Joyce M, Schwartz S, Huhmann M. Supportive care lung cancer. *Semin Oncol Nurs* 2008; 1: 57-67.
6. Von Roenn JH, Paice JA. Control of common nonpain cancer symptoms. *Semin Oncol* 2005; 32: 200-210.
7. Lorenz KA, Lynn J, Dy MS et al. Evidence for improving palliative care at the end of the life: A systematic review. *Ann Intern Med* 2008; 148: 147-59.
8. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practise guidelines (2nd edition). 2007; 132:368-403.
9. Jantarakupt P, Porock D. Dyspnea management in lung cancer. Applying the evidence from chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32: 785-95.
10. The Official Statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors. Dyspnea mechanism assessment and management: A consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
11. Bruera E, Schoeller T, Maceachem T. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with terminal cancer: Use of the N of 1 randomised controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 365-8.

12. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American Collage of chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest* 2010; 137: 674-91.
13. Clemens KE, Klaschik E. Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Support Care Cancer* 2008; 16: 93-9.
14. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effect of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomised double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1511-4.
15. Bruera E, Sala R, Spruyt O, et al. Nebulised versus subcutaneous morphine for patients with Cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 6: 613-8.
16. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea. *Thorax* 2002; 57: 939-44.
17. Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, et al. Continious intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med J* 1991; 84: 229-34.
18. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised double blind placebo controlled crossover trial of sustained release morphine fort he management of refractory dyspnea. *BMJ* 2003; 327: 523-8.
19. Baydur A. Nebulised morphine: a convenient and safe alternative to dyspnea relief. *Chest* 2004; 125: 363-5.
20. Ferraresi V. Inhaled opioids for the treatment of dyspnea. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 319-20.
21. Grimbert D, Lubin O, de Monte M, et al. Dyspnea and morphine aerosols in palliative care of lung cancer. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 1091-7.
22. Ekström MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ*; 2015; 349: 7617.
23. Navigante AH, Cerchietti LCA, Castro MA et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 38-47.
24. Johanson GA. Midazolam in terminal care. *Am J Hosp Palliat Care* 1993; 10: 13-4.
25. Kohara H, Ueoka H, Aoe K, et al. Effect of nebulised furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 962-7.
26. Shimoyama N, Shimoyama M. Nebulised furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 73-6.
27. Stone P, Kuroswka A, Tookman A. Nebulised furosemide for dyspnea. *Palliat Med* 1994; 8: 258.
28. Schwartztein RM, Lahive K, Pope A, et al. Cold facial stimulation reduces breathlessness in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 58-61.
29. Bausewein C. Recents developments in managing breathlessness. *Progress in Palliative care* 2007; 15: 279-84.
30. Gürses NH. Akciğer kanserli hastada pulmoner rehabilitasyon. *Toraks Cerrahi Bülteni* 2015; 6: 77-82.
31. Nava S, Coumo AS. Acute respiratory failure in cancer patients: the role of non-invasive mechanical ventilation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51: 91-103.
32. Meert AP, Berghmans T, Hardy M, et al. Non-invasive ventilation for cancer patients with life-support tecniques limitation. *Support Care Cancer* 2006; 14: 167-71.
33. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.

34. *Breslin EH. The pattern of respiratory muscle recruitment during pursed-lip breathing. Chest 1992; 101: 75-8.*
35. *Bianchi B, Gigliotti F, Romagnoli I, et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients in patients with COPD. Chest 2004; 125: 459-65.*
36. *Cassileth BE, Deng GE, Gomez JE, et al. Complementary therapies and integrative oncology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practise guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 340-54.*

Akciğer Kanserinde Öksürük

Berna Eren KÖMÜRCÜOĞLU

Genel kanser hastalarının %23-37'sinde, akciğer kanseri hastalarının %47-86'sında, tanı sırasında öksürük yakınması vardır. Öksürük, akciğer kanserinde en sık rastlanılan ilk üç semptom içinde yer alır, ayrıca hastaların yaşam kalitesini bozan en önemli nedenlerden biridir (1,2).

Akciğer kanserinde ilk tanıda öksürük %65'in üzerinde hastada izlenirken, hastalığın son dönemlerinde hemen her hastada kansere ya da komplikasyonlarına bağlı olarak çeşitli derecelerde öksürük yakınması oluşmaktadır. Bu kanserde öksürük sıklıkla kuru ve irritatif özelliindedir, olguların sadece ¼'ünde produktif öksürük bulunur (3,4). Tümörün yerleşimine göre çeşitli derecelerde nefes darlığı ve dispne, sıklıkla öksürüğe eşlik eder (3).

Öksürüğün Patofizyolojisi ve Nedenleri

Sağlıklı bireylerde öksürük, hava yolunu koruma amaçlı olarak, kimyasal iritanlara ya da yabancı cisimlere tepki olarak oluşur. Bu uyarılar hava yolundaki afferent C fibrilleri (kemoreseptörler) ve Aδ fibrilleri (mekanoreseptörler) uyararak, vagus siniriyle santral sinir sistemine iletilirler. Hastalık durumunda ise zararlı partiküllerin afferent lifleri ve nöronları duyarlılaştırmasıyla aşırı öksürük refleksi oluşur (1,2).

Akciğer kanserinde öksürük birden çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Santral bir tümörün mekanoreseptörleri direkt ya da obstrüksiyona ve balgam birikimine bağlı olarak indirekt uyarımı, öksürüğe yol açabilir. Ya da tümörün distaldeki enfeksiyona bağlı olarak enflamatuar mediatörlerin salınmasına yol açması periferel sinirleri duyarlılaştırır ve öksürük oluşur (1).

Akciğer kanserinde öksürük çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişir:

1. Santral tümörlerde hava yollarının tümörle direkt invazyonu ve irritasyonu
2. Parankimal metastazlar
3. Kansere bağlı pulmoner komplikasyonlar: Obstrüktif pnömoni, plevral sıvı, atelektazi
4. Tedavi komplikasyonları: Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı pulmoner toksisite, fibrozis, anemi
5. Diğer akciğer komplikasyonları: Pulmoner emboli, akciğer enfeksiyonları, trakeoözofageal fistül
6. Eşlik eden hastalıklar: Perikardiyal efüzyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kalp yetmezliği, malnütrisyon (4,5)

Öksürük reseptörlerinin özellikle büyük hava yollarında yoğun biçimde yer almasından dolayı santral tümörler ve endobronşiyal invazyon yapan tümörler, periferik tümörlere göre daha sıklıkla öksürüğe neden olurlar (6). Bu yüzden, epidermoid karsinom ve küçük hücreli karsinomlar, adenokarsinoma göre hastalığın daha erken döneminde ve daha sık öksürüğe yol açarlar. Nadir görülen tümörlerden karsinoid tümör, mukoepidermoid tümör ve adenoid kistik karsinoma da, santral hava yollarına yerleşme eğilimlerinden dolayı, diğer tiplere göre daha sık öksürük oluştururlar (5). Özellikle trakea ve ana bronşlar gibi santral hava yollarının obstrüksiyon ve invazyonuna neden olan bronşiyal tümörler, ciddi irritatif öksürük nedeni olabilir. Hastayı uyutmayan ve konuşmasına, yemek yemesine, hareket etmesine engel olan öksürük, sıklıkla dispne ve hemoptiziyle birlikte ve hastanın yaşam kalitesini bozan başlıca şikâyet halini alabilir (3,5,7).

Hasta Değerlendirilmesi

Öksürüğü Değerlendir

Her hastada bireysel olarak öksürüğü sorgula: tipi, tetikleyen faktörler, zamanlaması (gündüz/gece/sabah...), günlük yaşam üzerindeki etkileri, etkileyen spesifik faktörler (yemek yeme sırasında vb). Tercihen öksürük değerlendirme skalası ile öksürüğü derecelendir ve izle.

Eşlik Eden Hastalıklar

KOA, kalp yetmezliği ve kullanılan ilaçları gözden geçir. Öksürük kanser dışı bir nedenden kaynaklanıyor olabilir. Öksürüğün zamanlamasını sorgula; radyoterapi ya da yeni kemoterapi sonrası başlayan öksürük (gefatinib, metotreksat, busulfan, bleomisin, ACE inhibitörleri vb), yatınca artan öksürük varsa diğer nedenler (GÖR, KKY vb) araştırılmalıdır.

Öksürüğün Tedavisi

Akciğer kanserine bağlı öksürüğün asıl tedavisi, tümöre yönelik özgül tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) ile tümör kitlesinin küçültülmesi veya ortadan kaldırılması sonucu öksürük refleksi yaratan uyarının ortadan kaldırılmasıdır (7,8). Ancak günümüzde, tedavideki gelişmelere karşın akciğer kanserinin tedaviye yanıtı ve k r oranı düşüktür (3,9). Hastaların büyük bölümünde hastalığın ilerlemesiyle, öksürük yakınması artmakta ve hastaların hemen hepsi yaşamlarının herhangi bir döneminde palyatif tedaviye ihtiyaç duymaktadır (3,7,8).

Akciğer Kanserine Bağlı  ks r ğ n Tedavisinde Cerrahi

Evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) ana tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır; seçilmiş olgularda cerrahi tedaviye adjuvan kemoterapi eklenebilir. Cerrahi olarak tümör kitlesinin ortadan kaldırılmasıyla Evre I ve II KHDAK'de öksürük yakınmasında düzelme olduğu klinik pratikte bilinmektedir, ancak bu konuda yapılmış öksürüğe özgü bir çalışma yoktur (5,7,8). Bir çalışmada, cerrahi olarak çıkarılmayan tümörü bulunan olgulara palyatif vagotomiyle öksürükte kısmi düzelme sağlandığı bildirilmiştir ama bu konuda geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

Akciğer Kanserine Bağlı  ks r k Tedavisinde Radyoterapi

Evre III ve IV KHDAK olgularında eksternal radyoterapi ve/veya kemoterapi ile kombinasyon şemaları günümüzde sıklıkla uygulanan tedavi seçenekleridir (3,7). Radyoterapinin özellikle ağrı ve hemoptizi üzerindeki palyatif etkisinin öksürük ve dispneye göre daha fazla olduğu bilinmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda eksternal torasik radyoterapi (TRT) ile öksürük semptomunda %48-%66 arasında düzelme saptanmıştır (7).

Özellikle torasik giriş ve mediasten tutulumu olan akciğer kanserli hastalarda TRT uygulamalarının öksürüğü azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7). Başlangıçta %93  ks r k yakınması olanlarda multifraksiyone tedavi (30X10 Gy ya da 27X6 Gy) ile %74, iki fraksiyone tedavi (8.5X2 Gy) ile %82 olguda öksürükte belirgin düzelme saptanmış ve bu düzelme 70-78 gün kadar devam etmiştir (10). Başka bir çalışmada ise %95 öksürük yakınması olan grupta, iki fraksiyone programda %48, tek fraksiyonlu programda %56 öksürük semptomunda düzelme sağlanmış ve bu düzelme 50-61 gün devam etmiştir (11).

Öksürük tedavisinde eksternal ile endobronşiyal radyoterapi uygulamaları da kombine edilebilir. Bir çalışmada eksternal TRT (30-60 Gy) ile endobronşiyal braki-terapi (EBB) kombinasyon tedavisiyle öksürükte %85 palyasyon sağlandığı bildirilmiştir (12).

Bazı çalışmalarda radyofrekans ablasyon yönteminin de, özellikle geniş hacimli tümörlerde, tümör kitlesini küçülterek öksürüğü azalttığı gösterilmiştir; ancak bu konudaki veriler tedavi seçimi için yetersizdir (7).

Akciğer Kanserine Bağlı Öksürük Tedavisinde Kemoterapi

Kemoterapi sonrasında tümör hacminde küçülme izlenen olgularda, refleks yaratan uyarının azalmasıyla öksürükte azalma olduğu klinik pratikte sıklıkla izlenmektedir (3,5,7). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda KHDAK'de, özellikle gemitabin gibi yeni ajan kombinasyon kemoterapilerinde, ilk üç kür tedaviyle öksürükte, tümör kitlesindeki objektif tümör yanıtından daha fazla semptomatik iyileşme bildirilmiştir. Tek ajan olarak gemitabin alanlarda, 2-5 ay süresince bütün olgularda %44, ciddi öksürüğü olanlarda ise %73 düzelmeye gözlemlenmiştir (13,14). Çok merkezli bir çalışmada palyatif radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile olguların %50-70'inde öksürüğün kontrol altına alındığı gösterilmiştir (15). Küçük hücreli akciğer kanserinde de kemoterapiyle %80'lere varan oranda öksürükte iyileşme olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (7).

Akciğer Kanserine Bağlı Öksürük Tedavisinde Endobronşiyal Tedaviler

Trakea ve ana bronşlar gibi santral hava yollarının obstrüksiyon ve invazyonuna neden olan bronşiyal tümörler sıklıkla ciddi, irritatif öksürüğe neden olurlar (3,5). Santral obstrüksiyon yapan tümörlerde endobronşiyal tedavi yöntemleriyle hava yolunun açılması, öksürüğü de azaltabilir.

Bütün endobronşiyal tedavi yöntemleri (brakiterapi, kriyoterapi, Nd-YAG lazer, elektrokoter) öksürük tedavisinde yararlı olabilmektedir. Öksürük için etkili endobronşiyal tedavi yönteminin hangisi olduğu halen tartışmalıdır. Endobronşiyal tedavi uygulamaları, hava yolu mukozasına zarar vermeleri nedeniyle, akut dönemde öksürüğü artırabileceği göz önüne alınarak hasta bazında yarar-zarar oranına göre karar verilmelidir (7,16,17). Endobronşiyal tedavi yöntemleri, tümör kitlesini tamamen ortadan kaldıramadığı ve kısa sürede nüks görülebildiği için, dispne ve hemoptizinin bulunmadığı durumlarda, sadece öksürüğün palyatif tedavisi için öncelikli olarak önerilmemektedir (7,16). Çeşitli serilerde endobronşiyal tedaviyle öksürükte %51-90 palyasyon sağlandığı bildirilmiştir, ancak bu uygulamalar sıklıkla dispne ve hemoptizi için yapılmış ve öksürük ek olarak sorgulanmıştır (12,16,17).

Öksürüğün Farmakoterapisi

1. Santral etkili antitüssifler: opioidler ve nonopioidler
2. Periferik etkili antitüssifler
3. Diğer yöntemler: bronkodilatatörler, kortikosteroidler, lokal anestezikler

1. Santral etkili antitüssifler:

Opioidler: Öksürük tedavisinde en etkili antitüssif grubudur. Dünyanın her yerinde en sık kullanılan hidrokodin'dir. Kodein, morfin, dimorfin ve metadon diğer opioid grubu ilaçlardır. Diğer tedavilere yanıt vermeyen, inatçı öksürük olgularında önerilmektedir. Güçlü antitüssif etkileri yanında, bağımlılık yapma potansiyelleri, ağrı kesici sedatif etkileri, santral solunum depresyonu, bulantı ile kusma ve konstipasyon en önemli yan etkileridir. Hidokodeinin gastrointestinal ve santral sinir sistemi yan etkileri kodeine göre daha azdır. Solunum merkezi depresyonu ve hipoventilasyon yan etkileri nedeniyle, özellikle eşlik eden KOAH'ı bulunan olgularda dikkatli kullanılmalı ve doz basamaklı olarak artırılarak etkili doza çıkılmalıdır (18,19).

Dozaj: Kodein: 30-60 mg/gün (4-6 saatte bir bölünmüş dozlarda), Hidrokodin: 10 mg/gün (4-6 saatte bir, 30 mg maks./gün)

Nonopioid santral etkili antitüssifler: Antitüssif etkileri opioid gruba göre daha düşüktür. Analjezik ve sedatif etkileri yoktur; bağımlılık ve solunum depresyonuna neden olmamaları nedeniyle KOAH'ı ve solunum yetmezliği olan olgularda ve terminal dönemdekilerde de güvenle kullanılabilirler. Bu grupta en etkili antitüssif ajan deksametofandır. Yarılanma ömrü 3-6 saattir. Dozaj: 10-20 mg (4-6 saatte bir).

2. Periferik etkili antitüssifler:

Levodropropizin: En etkili periferik etkili antitüssiflerden biridir; kodeine yakın antitüssif etkisi olduğu bildirilmektedir. Levodropropizin (75 mg/G) ile dihidrokodeinin (10 mg/G) antitüssif etkisini karşılaştıran bir çalışmada bu iki ajanın antitüssif etkileri arasında anlamlı fark saptanmazken, dihidrokodin grubunda somnolansa daha sık rastlanılmış ve levodropropizinin yarar-risk oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

3. Antitüssif etki gösteren diğer ilaçlar

Kortikosteroidler, bronkodilatörler, bazı lokal anestetikler (%2 lidokain) ve bazı çalışmalarda antitüssif etkisi gösterilen benzonat, baklofen, albuterol ile difenhidramin hidroklorür bunlardan bazılarıdır (7,18).

Kortikosteroidlerin akciğer kanserine bağlı öksürük üzerinde direkt etkisi yoktur. Ancak özellikle radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi sonucu oluşan öksürüğün tedavisinde ve eşlik eden KOAH üzerinde, antienflamatuar ve bronkodilatör özelliğiyle etki yaratır.

Bronkodilatörler, akciğer kanserine eşlik eden KOAH'ı da bulunan olgularda bronkospazmı çözerek öksürük tedavisinde yararlı olabilir (7,18,19).

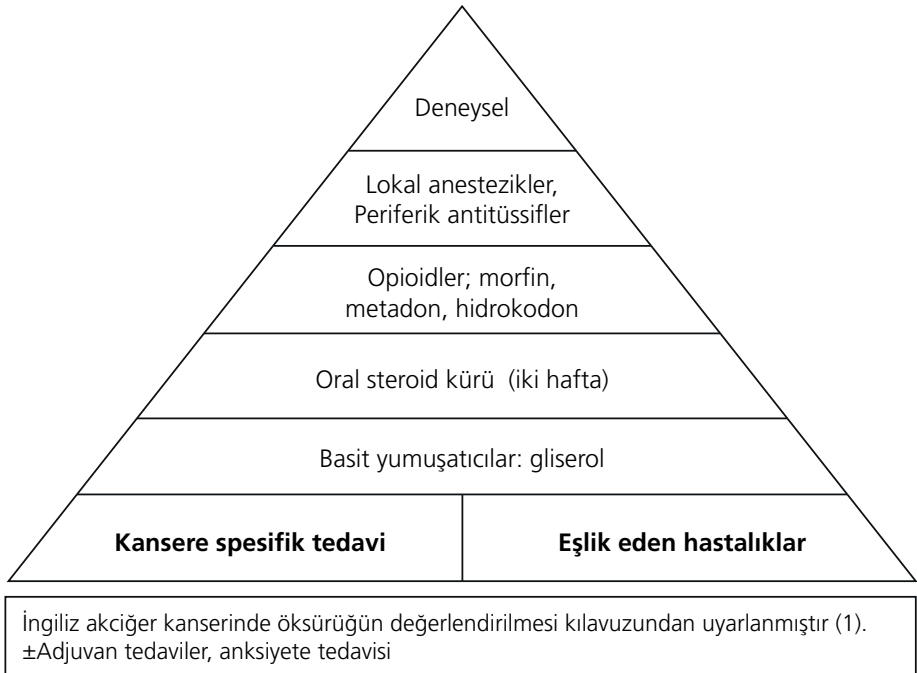
Küçük gruplarda yapılan bazı çalışmalarda, inhale sodyum kromoglikat ve benzonatın akciğer kanserine bağlı öksürüğün tedavisinde etkili olabileceği gösteril-

miştir. İnhaled sodyum kromoglikatın periferik etkiyle akciğer kanserinde miyelinize olmayan C lifleri üzerinden antitüssif etki gösterdiği düşünülmektedir (21). Benzo-natat, vagal gerilim reseptörleri yoluyla öksürüğü inhibe etmektedir ve opioidlere dirençli akciğer kanserlerinde etkili olduğu bildirilmiştir (7,19).

Nebülize ilaçlar: Nebülize lidokain, morfin, fentanil sitrat gibi ilaçların öksürük kesici etkileri olduğu bilinmektedir ama akciğer kanserli hastalarla yapılmış geniş serili karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilaçlar ancak standart tedaviye yanıt vermeyen, tedaviye dirençli hastalarda son seçenek olarak denenebilir. Nebülizasyon sırasında refleks bronkospazm ve öksürükte artış olabileceği unutulmamalıdır (22).

Nebülize lidokain, etkililiği en çok bilinen ajandır; rutinde bronkoskopi öncesi premedikasyonda ve astım ile KOAH'a bağlı öksürük tedavisinde güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Ancak akciğer kanserine bağlı öksürük tedavisinde, dekstramorfon ve opioidler gibi etkili standart tedavilere yanıt vermeyen olgularda kortikosteroid ilaç olarak kullanılmalıdır (21). İngiliz akciğer kanserinde öksürük tedavi önerilerinde, nebülize lidokaine 4. basamakta yer verilmiştir (**Şekil 1**) (1).

Doz: Nebülize lidokain %2, 100 mg (5 ml) (total doz 20-160 mg/gün), hidromorfon 1-2 mg/her iki saatte bir, fentanil sitrat 25- 50 µg/her iki saatte bir (23).



Şekil 1: Akciğer kanserinde öksürük tedavisi önerileri (1).

Tedavide Amaç

Kanserli hastalarda tedavide ana amaç, “geri dönüştürülebilir” nedenin bulunarak tedavi edilmesi ya da spesifik patolojinin tedavi edilmesi olmalıdır. Hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyonlar ve bronkospazm en sık rastlanılan geri dönüştürülebilir nedenlerdir. Tümör progresyonuna bağlı semptomlarda ise uygun semptomatik antitüssif tedavi aşamalı olarak başlatılmalıdır. Semptomatik tedavinin yanı sıra tümöre spesifik kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler eşzamanlı olarak birlikte sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Molasisiotis A, Smith JA, Bennet MI et al. Clinical expert guidelines for management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough. *Cough* 2010;6:2-8.
2. Gunten C, Buckholz G. Palliative Care: Overview cough, stridor, and hemoptysis. www.uptodate.com (2015 UpToDate)
3. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al. Initial evaluation of patient with lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. In ACCP Evidence- based guidelines. *Chest* 2003;123 (supp1):97-104.
4. Irwin R. Chronic cough due to lung tumors ACCP Evidence- based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1-23.
5. Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. Lung Cancer: palliative care. *Chest* 2003;123 (supp) (1): 284-311.
6. Sant’Ambrogio G. Afferent pathways for the cough reflex. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23 (supp):119-23.
7. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors ACCP Evidence- based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129 (supp):147-53.
8. Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinicak presentation of nonsmall cell lung cancer. In: . Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JE, eds. *Lung cancer Principls and practice.*(3rd ed). Philadelphia, PA: Lippincot Williams& Wilkins,2005; 291-303.
9. Anderws NC, Curtis GM, Klsaasen KP, et al. Palliative vagotomi for nonresectable bronchogenic carcinoma. *Ill med J* 1956; 110:167-71.
10. Bleehan NM, Girling DJ, Fayers PM, et al. A Inoperble NSCLC: a Medical Research Council (MRC) randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991; 63:265-70.
11. Bleehan NM, Bolger JJ, Girling DJ, et al. A Medical Research Council (MRC) randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable NSCLC and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65: 934-41.
12. Speiser BL, Sratling L. Remote afterloading brachytherapy for local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25;579-87
13. Vansteenkiste J, Vanderbroek J, Nackaerst K, et al: Influence of cisplatin use, age, performance status, and duration of chemotherapy on symptom control. *Lung Cancer* 2003; 40: 191-9.
14. Thatcher N, Jayson G, Bradlley B, et al. Gemsiatbine: symptomatic benefit in advanced NSCLC. *Semin Oncol* 1997; 24: 6-12.
15. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in NSCLC: is there a role for radiotherapy

- and chemotherapy? Lung Cancer 2001; 32: 213-26.*
16. Sheski FD, Mathur PN. Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy. *Clin Chest Med 1999; 20: 123-38.*
 17. Boxem T, Muller M, Venmas B, et al. Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost effectiveness study. *Chest 1999;16:1108-12.*
 18. Homsy J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer 2001;9: 565-74.*
 19. Estefan B, Legrands. Management of cough in advanced cancer. *J Supp Oncol 2004;2: 523-7.*
 20. Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety of levodropropozine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J 1998; 12:97-101.*
 21. Moroni M, Porta C, Gualtieri G, et al. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer 1996; 74: 309-11.*
 22. Shirk MB, Donald KR et al. Unlabeled uses of nebulised medications. *Am J Health Pharm 2006;63: 1704-16.*
 23. Lingerfelt BM, Swainey CW, et al. Nebulised lidocaine for incurable cough near end of life. *J Supp Care 2007; 5: 301-2.*

Akciğer Kanserinde Hemoptizi

Levent DALAR

Giriş

Hemoptizi, hastalığın seyri sırasında, akciğer kanseri hastalarının %20'sinde görülmektedir. Masif hemoptizi çok daha az olmakla birlikte %3 vakada ölüm nedenidir (1, 2). Kanama miktarı klinik seyri doğrudan etkileyen temel değişkendir. Hemoptizinin ortaya çıkardığı en önemli fizyolojik etki, 500 ml kanamanın şok oluşturmadığı halde asfiksiye yol açabilmesidir. Hemoptizinin hızlı, etkin değerlendirmesi ve tedavisi hayati önem taşır. Masif hemoptizinin mortalite oranı merkezden merkeze büyük değişiklik gösterir (%0-78) ve tanım, etiyoloji, tedavi uygulayan merkez ile tedavi yaklaşımı gibi birçok değişkene bağlıdır (1, 3). Bu bölümde daha çok akciğer kanseri seyri sırasında ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden hemoptiziler konu edilecektir. Özellikle akciğer kanseri seyri sırasında ortaya çıkan masif hemoptizilere ilişkin kanıta dayalı bilgi sınırlıdır. Hemoptizi tanı ve tedavisi için kullanılacak multidisipliner yaklaşım başarılı sonuç elde etmenin temel koşuludur.

Tanım

Farklı tanımların bulunmasına karşılık, 24 saat içinde 600 ml'yi aşan kanamalar masif kanama olarak kabul edilir. Ekspektore edilen kanın miktarı, hastalığın ağırlığı, klinik seyri ve mortalite oranı ile ilişkili olarak kabul edilir. Yirmi dört saatte 200 ml'den fazla kanaması olan 887 vakayı kapsayan, tek merkezli, retrospektif bir çalışmada, 24 saatte 1000 ml'nin altındaki kanama miktarlarında mortalite oranının %9 olmasına karşılık, bunun üstünde mortalite oranının %58 olduğu saptanmıştır

(4). Ancak kanama miktarını saptamanın güç olduğu ve miktarın çoğu zaman sübjektif olarak yorumlandığı unutulmamalıdır. Ayrıca tükürülen kan miktarının azlığı çoğu zaman hava yolları ve alveolar boşlukta kalan kanın küçümsenmesine yol açabilir. Bu nedenle hemen başlangıçta çekilecek bir akciğer grafisi kanamanın klinik yansımalarını açıkça gözler önüne serer. Yaklaşık 400 ml kanın alveolar boşlukta dağılması halinde oksijen transferinin bozulduğu akılda tutulmalıdır. Yine aynı miktarda kan, büyük hava yollarının belirgin derecede tıkanmasına yol açarak, asfiksi ile ölüme neden olabilir. Kanama miktarı, altta yatan ek hastalıklar ve hastanın hava yollarını açık tutabilme gücü, ekspektore edilen mutlak volümden bağımsız olarak klinik durumun ağırlığını belirler.

Hemoptizi Etiyolojisi

Genel olarak bakıldığında dünyanın her yerinde masif hemoptizinin en önde gelen nedeni tüberküloz, bronşektazi ya da miçetoma gibi enfeksiyöz etiyolojilerdir (1, 3, 5). Akciğer kanseri, bronşiyal arter embolizasyonu gerektiren vakaların %3-10'unu, yoğun bakıma alınması gereken vakaların ise %17'sini oluşturur (1). Akciğer kanserleri de diğer kanserlerin çoğu gibi büyük oranda vaskülarizedir ve özellikle endobronşiyal yerleştiğinde masif kanamalara yol açabilir. Akciğer kanserli vakalarda kemoterapi sonucu oluşan trombositopeni, böbrek ya da karaciğer hastalığı gibi komorbiditeler, antitrombosit tedavi gerektiren damar hastalıkları, antikoagülasyon gerektiren trombotik durumlar da kanamaya eğilim yaratırlar. Bu durumların bir kısmı kendiliğinden ya da medikasyon ile geri dönebilir ya da düzeltilebilir. Önemli bir not olarak, günümüzde akciğer kanseri tedavisinde sıkça kullanılan anti-anjiyogenetik faktörlerin ve tirozin kinaz inhibitörlerinin de masif hemoptiziye yol açtığı belirtilmelidir. Bu ilaçların biyolojik etkileri geri döndürülemez ve haftalarca sürer.

Akciğer kanserli bir hastada ortaya çıkan masif hemoptizi hemen doğrudan tümörün kendisinden kaynaklanan bir hemoptizi olarak değerlendirilmemelidir. Hemoptiziye yol açabilecek ek hastalık ve durumlar mutlaka gözden geçirilmelidir. Aynı zamanda kanserle ilişkili hiperkoagülabilitateye bağlı olarak oluşabilecek pulmoner emboli, koagülopatinin yol açtığı alveolar hemoraji ya da immünsüpresyon sonucu oluşabilecek nekrotizan pnömoni de nedenler arasında göz önünde bulundurulmalıdır. Klinisyenler, kitlenin kendisi dışında da kanama nedenleri olabileceğini akılda tutarak kanserli hastalarda hemoptizi varlığını değerlendirmelidir. Akciğer kanserinde tüm hemoptizi nedenleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Unutulmamalıdır ki spesifik tedavi sonucu düzeltilebilecek bu durumların ayırt edilmesi hastanın gereksiz invazif işlemlerden korunmasını sağlayacaktır.

Tablo 1: Akciğer Kanserli Hastalarda Hemoptizi Nedenleri

Tümörün kendisinden ya da doğrudan yarattığı lokal etkilerden
Kemoterapi sonucu oluşan trombositopeni
Antikoagülan ya da antitrombosit tedavi kullanımı
Tirozin kinaz inhibitörü kullanımı
Pulmoner emboli
Alveolar hemoraji
Nekrotizan pnömoni

Hemoptizinin Vasküler Kaynakları

Hemoptizilerin yaklaşık %90'ında kanama bronşiyal arter sisteminden kaynaklanır (1). Bu dolaşım sistemi görece düşük akımlıdır ve kardiyak *output*'un küçük bir yüzdesini oluşturur. Malignite ve kronik akciğer enflamasyonu, neovaskülarizasyonu, kapalı damarların açılmasını, damar hipertrofisini ve bronşiyal arter proliferasyonunu uyarır. Yine kronik plevral enflamasyon da, mammarian, subklavian interkostal ya da tiroservikal arterlerden kaynaklanan dolaşım bozukluklarına yol açar. Bu damarlar da yüksek basınçlı, düşük akımlı sistemlerdir ve hemoptizilerin %3-25'inden sorumludurlar (5, 6). Diğer yandan, pulmoner dolaşımın da kanama nedenlerinden biri olabileceği unutulmamalıdır. Anjiyografi yapılan vakaların %11'inde kanama kaynağı bulunamaması bu hastalarda pulmoner dolaşımın potansiyel bir neden olduğunu ortaya koymaktadır (1, 7). Pulmoner venöz dolaşımın da iyi tanımlanmış bir masif hemoptizi nedeni olduğunun akılda tutulması önemlidir. Daha düşük basınçlı bir sistem olsa bile, pulmoner venöz dolaşımın da, olası düşük basınçlı yüksek akımlı bir kanama kaynağı olduğu bilinmelidir. Hemoptizinin kaynaklandığı vasküler yapılar ve oranları **Tablo 2**'de görülmektedir.

Bronşiyal arter anatomisinin çok değişken olabileceği ve varyasyonlar gösterebileceği hemoptizinin vasküler kaynağını bulmak için yapılan değerlendirmelerde mutlaka akılda tutulmalıdır.

Tablo 2: Hemoptizinin Kaynaklandığı Vasküler Yapılar

Kaynak	Yaklaşık İnsidans (%)
Bronşiyal dolaşım	90
Diğer sistemik dolaşım	3-25
Pulmoner vasküler dolaşım	6

Klinik Değerlendirme

Hemoptizi için ilk değerlendirme, resüsitasyon ve stabilizasyon ilkeleri, tanıdan bağımsız olarak hızla, birbiri ile uyumlu ve paralel olarak uygulanmalıdır. Vakaların çoğunun hipovolemik şoktan değil afiksiden öldüğü hatırdta tutularak, ilk öncelik hava yolu değerlendirmesine ve yönetimine verilmelidir. Eğer hastanın başvurduğu merkez gereken uygulamaları sırasıyla yerine getirecek donanıma sahip değilse, vaka stabilize edilerek ve hava yolu güvenliği sağlanarak bir üçüncü basamak sağlık kuruluşuna ulaştırılmalıdır.

Solumun sıkıntısı kanıtı gösteren hastalarda erkenden güvenli bir hava yolu oluşturulmasından kaçınılmamalıdır. Ancak masif hemoptizi vakalarının çoğunda endotrakeal entübasyon gerekmediği de unutulmamalıdır. Endotrakeal entübasyonun temel amacı, güvenli bir hava yolu sağlamak, yeterli ventilasyon ve oksijenasyonu güvence altına almak ve hava yolu temizlenmesinin devamlılığını sağlamak olarak özetlenebilir. Bütün bu parametreler, entübe edilememiş bir hastada hemoptizinin süresi ile miktarına, öksürük ile hava yolu temizlenme mekaniklerine ve hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlıdır.

Hastalar derhal yatak istirahatine alınmalı ve kanayan taraf altta kalacak şekilde dekübit pozisyonuna getirilmelidir. Entübasyonun gerekli olduğu düşünülürse, 8 ya da daha büyük numaralı geniş tüpler kullanılmalıdır. Böylece tüp içinden bronkoskopi yapılabilir ve aspirasyon daha kolay ve etkili uygulanabilir. Çoğu zaman bronkoskopi rehberliğinde entübasyon tercih edilir. Bu yaklaşım hem entübasyonu kolaylaştırır, hem tanıs ve terapötik bir seçenek olabilir, hem de sağ ya da sol akciğerin selektif entübasyonuna olanak sağlar. Sol bronş sistemi kolayca ve güvenle selektif olarak entübe edilebilir. Ancak sağ ana bronşta üst lob bronşunun varlığı selektif entübasyonu zorlaştırır. Bu durumda kanayan bronş proksimaline balon oklüzyon uygulanması, kanama tamponadı sağlayarak hemoptiziyi durdurabilir. Çift lümenli tüp de aynı amaç için kullanılabilir. Ancak her ne kadar selektif entübasyon için uygun olduğu savunulsa da vakaların %50'sinde çift lümenli tüp ile yanlış yerleştirme ve hava yolu travması bildirilmiştir (1, 8). Yine dar tüp çapı nedeniyle bronkoskopi ve aspirasyon uygulanması mümkün olamaz.

Rijit bronkoskopi ise, hem güvenli bir hava yolu sağladığı hem de tanı ve kanama kontrolüne olanak tanıdığı için fleksibl bronkoskopiye üstün tutulmaktadır. Ancak ne yazık ki bütün merkezlerde kolaylıkla ulaşılabilir değildir. Rijit ya da fleksibl bronkoskopi tercihi kişisel deneyime, olanaklara ve kurumun yaklaşım pratiklerine bağlıdır.

Hemoptizili hastalara mutlaka iki geniş kateter takılarak damar yolu açılmalı; santral venöz kateter ihtiyacı da akılda tutulmalıdır. Gerekliği miktarda volüm replasmanı ve eğer gerekiyorsa inotrop başlanmalıdır. Akciğer grafisi, rutin laboratuvar

testleri, kan grubu ve hemogram, pıhtılaşma ve koagülasyon parametreleri görülmelidir. Eğer varsa koagülasyon bozuklukları hızla giderilmelidir.

Hastalar stabilize edildikten sonra, tanısal anamnez ile öykü alınmalı ve tam fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle sorgulanması gerekenler şöyle özetlenebilir:

1. Hemoptizinin miktarı, süresi ve niteliği
2. Hastanın akciğer kanseri öyküsü, tipi, evresi, radyoterapi alıp almadığı, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı ve antineoplastik ilaç tedavileri
3. Kullandığı bütün ilaçlar
4. Altta yatan böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer hastalıkları
5. Solunum sıkıntısı semptom ve bulguları
6. Vücudun diğer kısımlarındaki olası kanama odaklarına ait semptom ve bulgular
7. Alkol kullanım öyküsü

Tanısal Yaklaşım

Masif hemoptizi için majör tanısal çalışmalar koagülopati ve kanamanın diğer olası nedenleri için laboratuvar testleri, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve bronkoskopi kapsar. Akciğer grafisi prognostik bir gösterge olarak hemen triyaj aşamasında bütün vakalara uygulanmalıdır ama hastaların yaklaşık yarısında klinik karar aşamasında yardımcı değildir (9). Bu durumda toraks BT, kanama yeri ve potansiyel kanama nedenleri hakkında daha geniş bilgi verebilir ve damarsal kaynağı gösterebilir. Bronkoskopi ise endobronşiyal lezyon varlığını daha kesin olarak gösterir ve kanama nedeni endobronşiyal ise kesin tedavi yaklaşımı sağlayabilir. Eğer hasta tomografi çekimine gidemeyecek durumda ise bronkoskopi öncelikli olarak uygulamak, hem tanısal hem terapötik uygulamanın kolaylaşmasını ve zaman kazanılmasını sağlayabilir.

Bilgisayarlı Tomografi

Masif hemoptizi vakalarında BT, kanayan tarafı ve kanama yerini yaklaşık %70-100 oranında saptayabilir. Spesifik kanama nedeni de %60-100 oranında BT ile ortaya konabilir (10, 11). BT yardımıyla embolizasyon öncesi planlama ve olası damar varyasyonları da gösterilerek akılcı işlem planlaması yapmak mümkündür.

Bronkoskopi

Genel olarak bütün hemoptiziler için BT, vakaların %63'ünde kanama tarafını ve yerini gösterir. Buna bronkoskopinin eklenmesi, oranı %93'e çıkarır (12). Akciğer kanseri hastalarında ortaya çıkan kanamalarda bronkoskopinin tanısal rolü konusunda tam bir uzlaşma yoktur. Az sayıda vaka içeren bazı serilerde fleksibl bronkoskopi

ve BT, masif hemoptizi hastalarında karşılaştırılmış ve kanama tarafının, kanayan bölgenin saptanması açısından ikisinin eşit etkinlikte olduğu görülmüştür. İkisinin de tanisal etkililiği %70'lerin üzerindedir (1), ayrıca tanisal yaklaşımda birbirlerini tamamlarlar ama ikisini birden uygulamak her zaman gerekli değildir. Genel olarak bakıldığında kanamanın spesifik nedenini saptamada BT'nin bronkoskopiden üstün olduğu söylenebilir.

Tedavi

Yaklaşık 60 yıldır hemoptizi tedavisinde temel yaklaşım istirahat, sedasyon, öksürük süpresyonu, K vitamini desteği ve sistemik koagülanları içermektedir. Cerrahi yaklaşımın akciğer kanserli vakalarda çoğu zaman uygulanamıyor oluşu bu yaklaşımı daha çok ön plana çıkarır. Ancak Remy ve arkadaşlarının 1973 yılında yaptığı ilk embolizasyonun ardından yaklaşım tümüyle değişmiş ve yeni bir dönem başlamıştır (4).

Bronkoskopi

Yalnızca bronkoskopik girişim kimi zaman kesin bir tedavi yaklaşımı olabilir, ancak masif hemoptizisi olan akciğer kanserlilerin çoğunda bronkoskopi endovasküler embolizasyon ya da çok nadir olarak cerrahi işlem uygulanana dek kanamayı kontrol etmek ve zaman kazanarak hastayı güvenle bekletmek amacıyla kullanılır. Kanama yerine göre tedavi yöntemi tercihi **Tablo 3**'te verilmiştir.

Bazı durumlarda bronkoskopi, hemoptizinin kontrol edilmesi için geçici bir çözüm sağlayabilir ve altta yatan nedenin düzeltilmesine dek zaman kazandırabilir. Masif hemoptizi kontrolünde terapötik bronkoskopinin rolü konusunda bir uzlaşma yoktur ve büyük oranda merkezlerin olanak ve deneyimlerine göre yaklaşımlar değişiklik gösterir. İki geniş vaka serisinde fleksibl bronkoskopinin %0 ve %4 gibi oldukça düşük mortalite oranları ile masif hemoptizi yönetiminde kullanıldığı bildirilmiştir (1, 14). Önceden belirtildiği gibi endotrakeal entübasyon için fleksibl bronkoskop rehber olarak kullanıldığında, hem tanisal hem de olası terapötik avantajlar kazandırabilir. Ayrıca, definitif tedaviler için nakledilecek kadar stabil

Periferik kanama (%70)	Embolizasyon Cerrahi
Santral kanama (%30)	Bronkoskopik tedavi

olmayan hastalarda bronkoskopi kesin tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir. Bronkoskopik girişim planlandığında bronkoskopist mutlaka hemoptizi yönetimi ve muhtemel komplikasyonlar için kullanılabilir tüm kaynakları elinin altında hazır bulundurmalıdır.

Rijit bronkoskopi ya da rijit ve fleksibl bronkoskopi kombinasyonu yalnızca fleksibl bronkoskopi kullanımına tercih edilebilir. Rijit bronkoskopun güvenli hava yolu sağlaması, etkilenmemiş hava yolunun selektif olarak korunabilmesi, hava yolu temizliği için çok daha iyi aspirasyon olanakları sunmasının yanı sıra daha ileri endoskopik girişimlere olanak vermesi, bu tercihin başlıca nedenleridir (1, 13). Ne var ki bu yaklaşımı bilimsel olarak geçerli kılacak herhangi bir prospektif çalışma yoktur ve alet seçiminde karar büyük oranda bireysel olanaklara ve deneyime bağlıdır.

Kanamayı durdurmak için bronkoskopik olarak kullanılabilir yöntemlerden doğrudan rijit bronkoskopun kendisiyle tampon yapmak dışında kalanların hemen hepsi hem fleksibl hem de rijit bronkoskop ile uygulanabilir. Bir yöntemin diğerine üstünlüğü sistematik bir bakış açısıyla hiç çalışılmamıştır. Seçim bir şekilde subjektiftir ve işlemi yapanın deneyimi ile kullanabileceği kaynaklara bağlıdır. Akciğer kanserine bağlı hemoptizide soğuk serum fizyolojik uygulaması yaygın olarak kullanılır, kanama kontrolündeki etkililiği gösterilmiştir (15) ve standart bir ilk basamak bronkoskopik yaklaşım olarak kabul edilebilir. Adrenalin ya da noradrenalin gibi topikal vazokonstriktif ajanların uygulanması, biyopsi sonrası ortaya çıkan hemoptizilerin kontrolünde önerilen bir yaklaşım olmakla birlikte, masif hemoptizide ilaç dilüe olduğu ve aktif yüksek debili kanama nedeniyle kanama alanında yeterli dozda kalamadığı için, etkililiği şüphelidir. Ancak soğuk serum fizyolojik ve epinefrinin birlikte kullanılmasının, bazı vakaların masif hemoptizi kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (13, 16). Diğer yandan, endobronşiyal adrenalin uygulamasının fatal aritmilere neden olabileceği de akılda tutulmalıdır (17). Bu gibi durumların ortaya çıkmaması için noradrenalin, daha düşük beta-adrenerjik etkisinden dolayı bir alternatif ajan olarak kullanılabilir. Bir diğer ajan olan fenilefrin ise, pür alfa-adrenerjik özellikleri nedeniyle güvenli ve etkili bir ajan olarak ulaşılabilirse kullanılmalıdır.

Eğer soğuk serum fizyolojik ve vazoaktif ilaç uygulaması kanamayı kontrol altına almakta yetersiz kalırsa, kanama kontrolü sağlamak için çeşitli tamponlar kullanmak gerekecektir (**Resim 1**). Endobronşiyal balon kateter uygulaması masif hemoptiziyi kontrol altına almak için en sık kullanılan güvenli yaklaşımlardan biridir (13). Balon daha kesin bir tedavi yöntemi uygulanana dek yerinde bırakılabilir (**Resim 2**) ve çoğu bronkoskopist tarafından kolayca uygulanabilir. Endobronşiyal lazer ya da argon plazma koagülasyon gibi daha ileri bronkoskopik teknikler yaygın olarak kullanılamazlar ancak endobronşiyal olarak görülebilir ve bronkoskop ile ulaşılabilir bir

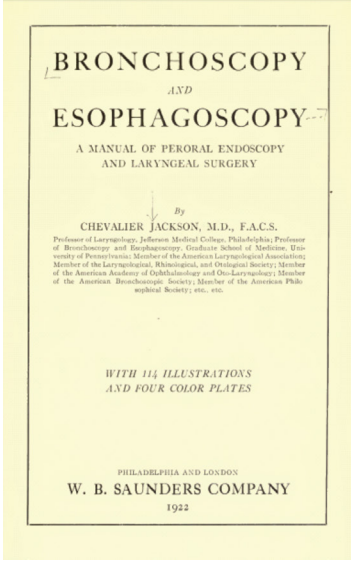
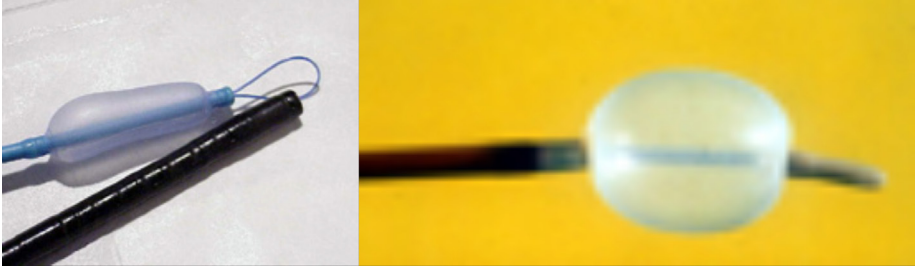


FIG. 96.—The author's tampons for pulmonary hemostasis by bronchoscopic tamponade. The folded gauze is 10 cm. long; the braided silk cord 60 cm. long.

Resim 1: Chevalier Jackson'un yüzyılın başında yazdığı bronkoskopi kitabından masif hemoptizi kontrolünde kullandığı bronşiyal tampon.

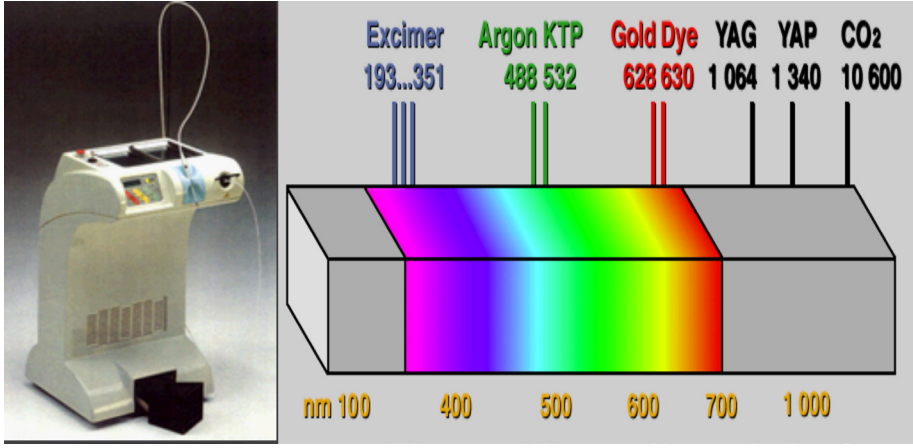


Resim 2: A- Arndt balon tamponu; B- Fogarty balon kateteri.

lezyondan kaynaklanan masif kanama varlığında çok etkili biçimde kullanılabilirler.

Endobronşiyal uygulamaya uygun çok sayıda lazer halen kullanımdadır. Nd:YAG ve YAP lazerler bu konuda en çok deneyimin olduğu lazer türleridir (**Resim 3**). Benzer şekilde, diyot lazer de bu amaçla güvenle kullanılabilir. Lazer ile hemoptizi kontrolü farklı serilerde %60-94 arasında bildirilmiştir (1, 13).

Bir diğer yöntem olan argon plazma koagülasyonunun etkililiği, bir çalışmada, 56 hastanın 56'sında da kanama kontrolü sağlanmasıyla gösterilmiştir. Söz konusu vaka-

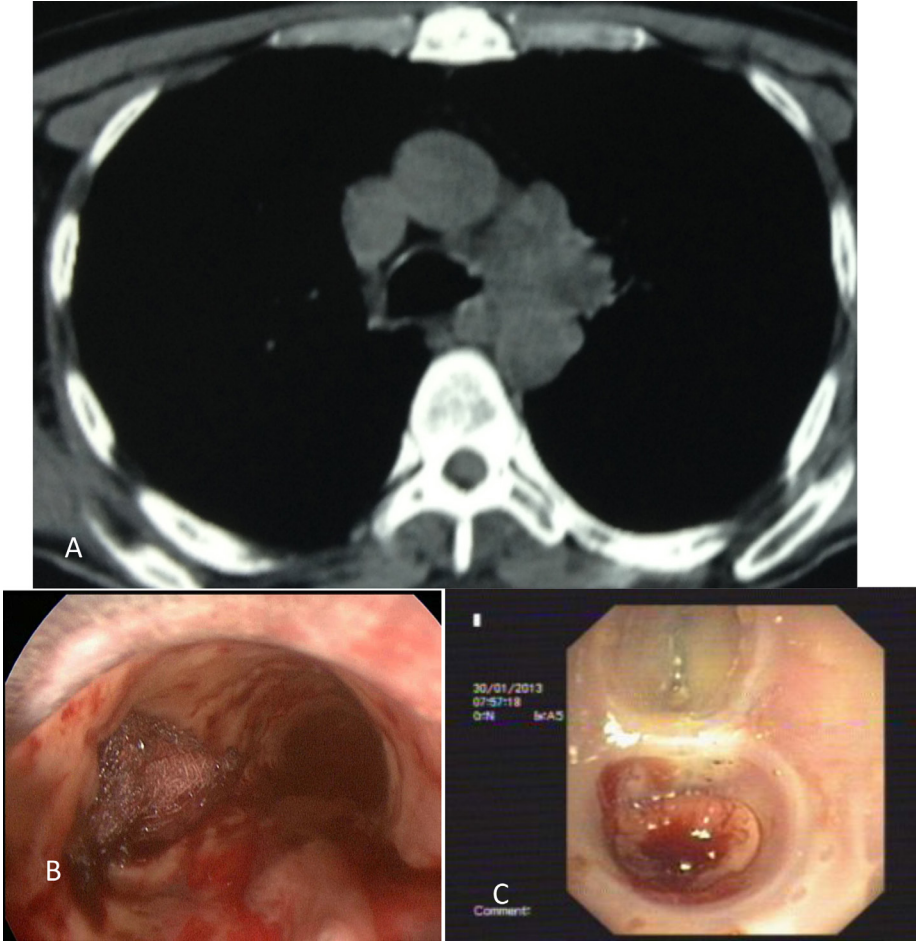


Resim 3: Terapötik bronkoskopi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan Nd:YAP lazer.

ların 90 günlük izleminde kanama tekrarlamamıştır (18). Hem lazer hem de argon plazma koagülasyon lezyona dokunmaksızın uygulanır, ancak argon plazma koagülasyon ile daha düşük penetrasyonla hızlı koagülasyon sağlanabilir. Benzer şekilde elektrokoter de kanama kontrolünde kullanılmıştır ancak deneyim diğer iki yöntemle göre daha sınırlıdır ve kanama kontrolünde rutin kullanımı lazer ve argon plazma koagülasyonun aksine önerilmez (13).

Kanama kontrolünde kullanılacak diğer bronkoskopik işlemler traneksamik asit ile endobronşiyal instilasyon, fibronojen trombin uygulaması, stent tamponadı (**Resim 4**), selüloz hemostatik tıkaçlar, endobronşiyal Watanabespigot (**Resim 5**) kanamanın geçici olarak kontrol edilmesinde etkili biçimde kullanılmıştır. Ancak hiçbirinin etkililiği herhangi bir prospektif çalışmayla değerlendirilmemiştir. Bu yöntemlerin hepsi, daha kalıcı bir tedavi yöntemine ulaşana dek zaman kazanmak için merkezin deneyim ve olanaklarına göre kullanılabilir. Hiçbirinin rutin kullanımı eldeki kanıtlar ölçüğünde kesin olarak önerilemez, ancak hepsi için vaka temelli olarak düşünerek uygun kararı vermek en doğrusudur.

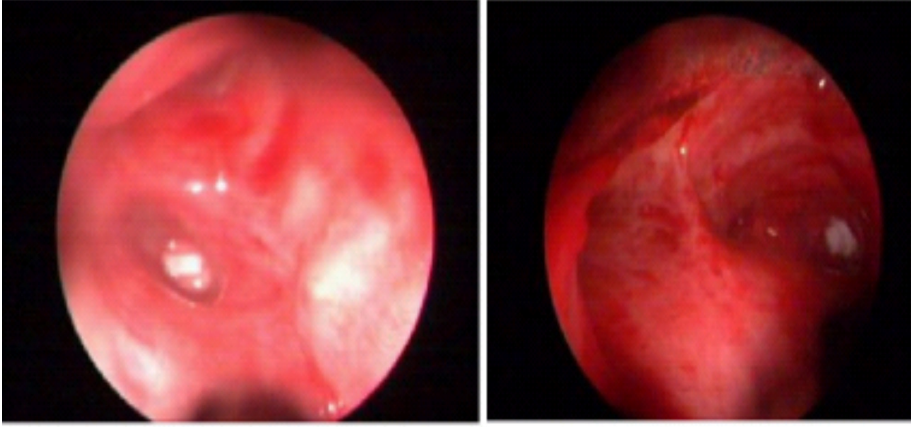
Bir diğer bronkoskopik yöntem olan kriyoterapi (prob ya da sprey ile) endobronşiyal tümörden kaynaklanan hemoptizilerde kullanılmıştır. Ancak etkileri kanama kontrolünü hızla sağlayacak kadar çabuk değildir ve bu endikasyonda kullanılmaları önerilemez (1, 13). Sprey kriyoterapinin kanama kontrolü sağlamak için gelecekte daha çok kullanılabileceği tahmin edilmektedir.



Resim 4: A- İnen aort ve pulmoner arter dalını invaze eden küçük hücre dışı akciğer karsinomu vakası. B- Biyopsi sonrası ortaya çıkan masif kanama, sol ana bronş steril gaz ile oklüde edilerek durdurulmuş, C- Genel durum stabilize edilerek kanama kaynağı olan üst lob yeniden biçimlendirilmiş silikon Y stent ile oklüde edilerek tam kanama kontrolü sağlanmıştır.

Endovasküler Embolizasyon

Klinik durum stabil hale getirilir getirilmez yapılacak anjiyografi kanama kaynağını kesinleştirir ve embolizasyon uygulanarak kanamanın sonlandırılabilmesine olanak sağlar. Kanama kaynağını belirleyen anjiyografik bulgular şu şekilde özetlenebilir:



Resim 5: Kanama kontrolünde Watanabespigot. A- Skuamöz karsinomlu vakada alt lob anterobazal segment girişinde; B- Opere hastada üst lobda nüks nedeniyle oluşan kanamada.

1. Damarda hipertrofi veya genişleme (3 mm'nin üstünde)
2. Kıvrımlı bronşiyal arterler
3. Parankimal hipervaskülarite
4. Parankimal boyanma
5. Bronşiyal arter anevrizmaları ya da psödoanevrizmaları
6. Bronşiyal arter ile pulmoner ven arasında şant
7. Bronşiyal arter ile pulmoner arter arasında şant
8. Kontrast maddenin damar dışına sızması
9. Trombüs

Günümüzde endovasküler embolizasyon masif hemoptizinin tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Minimal invazif bir yaklaşımdan dolayı cerrahi rezeksiyona tercih edilebilir. Masif hemoptizi nedeniyle embolizasyon uygulanmış iki geniş seride mortalite %0 ve %4 olarak bildirilmiştir (3, 7). Bu veriler embolizasyonun cerrahi girişimden önce düşünülmesi gereken bir ilk seçenek olma özelliğini desteklemektedir. Anjiyografi ile kanama alanı hastaların yaklaşık %90'ında kesin olarak belirlenebilir ve vakaların %81-95'inde başarıyla kanama kontrolü sağlanabilir (1, 19). Embolizasyon uygulanan hastalarda ölüme yol açan, re-embolizasyon ya da cerrahi girişim gerektiren tekrarlayan kanama %10-25 oranında ortaya çıkmaktadır (1). Yine bilinmesi gereken bir veri olarak masif hemoptizi nedeniyle bronşiyal

arter embolizasyonu uygulanan bütün vakalar içinde kanserliler %92 ile en yüksek mortalite oranına sahiptir (20).

Embolizasyonun başarısız olması veya embolizasyondan sonra rekürrens ortaya çıkması, doğru olmayan teknik, embolizasyonun tam gerçekleşmemesi, hemoptiziden sorumlu olabilecek nonbronşiyal arterlerin görüntülenmesinde yetersizlik, yeni damarların oluşumu, embolize edilen damarların rekanalizasyonu veya pulmoner arter ve venlerin kanama kaynağı olduğunun gözden kaçırılması ile ilişkili olabilir. Embolizasyon, derin dalların sistemik kollateral dolaşımdan aldığı kollaterallerden korunabilmek için mümkün olduğunca periferik yapılmalıdır. En sık kullanılan embolizasyon maddesi polivinil alkoldür. Absorbe edilemeyen 150-700 mikronluk partiküller olarak kullanımdadır ve 325 mikronun üstünde çapların kullanılması önerilir. Bunun nedeni, insan akciğerinde saptanan en geniş çaplı bronkopulmoner anastomozun bu çapın altında olmasıdır.

Her ne kadar embolizasyonun ciddi komplikasyonları nadir olsa da, minör komplikasyonlar ile sık karşılaşılır. Spinal arter embolizasyonu ve nekroz, bronşiyal arter embolizasyonunun en korkulan komplikasyonudur (1). Bu komplikasyon %1-6 oranında bildirilmiştir ve anomali spinal arterin bronşiyal arterden köken alması nedeniyle ortaya çıkar (1). Koaksiyal mikrokater sistemiyle yapılan süperselektif bronşiyal arter embolizasyonu ile spinal arter distalinden çok daha güvenli kanülasyon yapılabilmektedir ve bu komplikasyon artık çok daha nadir izlenir. Endovasküler embolizasyonun minör komplikasyonları göğüs ağrısı (%24-91) ve disfajidir (%0,7-18) (1, 21). Disfaji embolizasyondan 2 ila 7 gün sonra ortaya çıkabilir ve muhtemelen özofagusu besleyen küçük arter dallarının embolize olması ile ilişkilidir. Diğer daha nadir komplikasyonlar muhtemel koroner arter bronşiyal arter fistülüne bağlı miyokard enfarktisi, yaygın sistemik embolizasyon, bronşiyal nekroz ve inme olarak sıralanabilir.

Cerrahi

Her ne kadar aspergilloma gibi benign hastalıklarda rekürrensi önlemek için cerrahi ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilse de, akciğer kanserinde ortaya çıkan masif hemoptizide cerrahinin rolü sınırlıdır. Bu, büyük oranda hastanın kötü klinik durumuna ve düşük sağkalım beklentisine bağlıdır. Acil bir girişim olarak cerrahi yaklaşım çok yüksek mortalite oranına sahiptir ve çok nadiren endike kabul edilebilir. Cerrahi girişim uygulanmak zorunda kalınan masif hemoptizili akciğer kanseri vakalarından oluşan bir seride, morbidite %27,5 ve hastanede mortalite %11,5 olarak saptanmıştır (22). Yine de cerrahi sadece çok seçilmiş hastalarda diğer tedavi yaklaşımlarının hepsinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilir bir yaklaşım olarak akıld tutulmalıdır (1).

Prognoz

Yüzyıllardır kan tükürme ölümün bir habercisi olarak algılanagelmiştir. Bu varsayım günümüzde de etkisini korumaktadır ve büyük oranda gerçeği yansıtır. Klinisyen elinden gelen tüm tanı ve tedavi olanaklarını sonuna kadar en iyi şekilde kullansa bile ölüm kaçınılmaz olabilir. Bütün masif hemoptizi nedenleri içinde akciğer kanseri en yüksek hastaneye yatışa ve bir yıllık mortalite oranlarına sahiptir (sırasıyla %59 ve %92) (1, 20). Bu nedenle akciğer kanserinde ortaya çıkan hemoptizi tedavisinin büyük oranda palyatif olduğu kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yoneda KY, Colt H, Stollenwerk NS. Lung cancer emergencies. In: *The IASLC Multidisciplinary approach to Thoracic Oncology*. Eds Pass HI, Ball DB; Scagliotti CV, Colorado 2014: 815-38
2. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative Care in Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132 (3 Suppl):368S-403S.
3. Shigemura N, Wan IY, Yu SC, et al. Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009;87(3):849-53.
4. Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci* 1987;294(5):301-9.
5. Chun JY, Belli AM. Immediate and long-term outcomes of bronchial and non-bronchial systemic artery embolisation for the management of haemoptysis. *Eur Radiol* 2010;20(3):558-65.
6. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, Lyons HA. Massive hemoptysis. *Arch Intern Med*. 1968;121(6):495-8.
7. Fartoukh M, Khalil A, Louis L, et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. *Respir Res*. 2007;8:11.
8. Fitzmaurice BG, Brodsky JB. Airway rupture from double-lumen tubes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13(3):322-9.
9. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997;112(2):440-44.
10. Khalil A, Soussan M, Mangiapan G, et al. Utility of high-resolution chest CT scan in the emergency management of haemoptysis in the intensive care unit: severity, localization and aetiology. *Br J Radiol*. 2007;80(949):21-5.
11. Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *AJR Am JRoentgenol*. 2002;179(5):1217-24.
12. Dweik RA, Stoller JK. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med*. 1999;20(1):89-105.
13. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010;80(1):38-58.
14. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med*. 2000;28(5):1642-7.

15. Conlan AA, Hurwitz SS. Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. *Thorax*. 1980;35(12):901-4.
16. Edell ES. Time for a change. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20(3):198-9.
17. Steinfort DP, Herth FJF, Eberhardt R, Irving LB. Potentially fatal arrhythmia complicating endobronchial epinephrine for control of iatrogenic bleeding. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9): 1028-30.
18. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest*. 2001;119(3):781-7.
19. Poyanli A, Acunas B, Rozanes I, et al. Endovascular therapy in the management of moderate and massive haemoptysis. *Br J Radiol*. 2007;80(953):331-6.
20. Hayakawa K, Tanaka F, Torizuka T, et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1992;15(3):154-8.
21. Cornalba GP, Vella A, Barbosa F, et al. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in managing haemoptysis: 31 years of experience. *Radiol Med*. 2013;118(17):1171-83.
22. Metin M, Sayar A, Turna A, et al. Emergency surgery for massive haemoptysis. *Acta Chir Belg*. 2005;105(6):639-43.

Akciğer Kanserinde Büyük Hava Yolu Obstrüksiyonu

Ayperi ÖZTÜRK
Zafer AKTAŞ

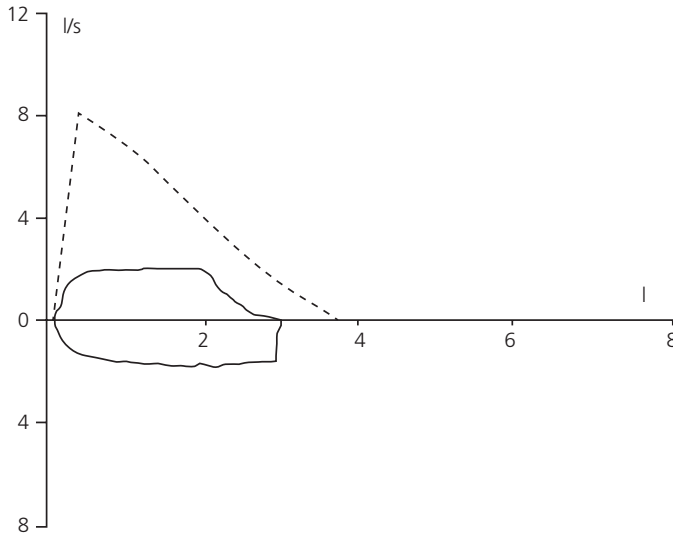
Malign büyük hava yolu darlıkları (trakea ve her iki ana bronş), akciğer kanserinde ve endobronşiyal metastazı olan ekstratorasik malignitelerde morbidite ile mortalitenin önemli bir nedenidir (1). Malign büyük hava yolu darlıklarının gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemekle birlikte, akciğer kanseri epidemiyolojik çalışmalarında, artan sayıda proksimal endobronşiyal hastalığın neden olduğu komplikasyonlar bildirilmiştir (2). Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %20-30'unda hava yolu darlığına bağlı komplikasyonlar (dispne, atelettazi, obstrüktif pnömoni vb.) oluşmakta (3) ve %40'ında lokal progresyona bağlı olarak ölüm gelişmektedir (4). Tedavi sırasında ya da sonrasında da %30-50 oranında lokal nüks görülmektedir (3). En sık malign hava yolu darlık nedeni, hava yoluna komşu tümörün direkt invazyonudur. Çoğunluğunu akciğer kanserleri, daha düşük oranda da özofagus ve tiroid tümörleri oluşturur. Endobronşiyal metastaz yapan maligniteler ise sırasıyla tiroid, böbrek, kolon, özofagus meme ve melanomdur.

Malign büyük hava yolu darlıklarında tedaviler çoğu zaman palyatiftir. Amaç solunum fonksiyonlarını iyileştirmek, mortaliteyi önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır (5-8). Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetiminde birçok yöntem vardır. Seçimi etkileyen hastaya bağlı faktörler komorbiditelerin varlığı, tıbbi stabilite, altta yatan tümörün doğası ve genel prognozudur. Hastaya bağlı olmayan faktörler ise ekibin deneyimi ve eldeki mevcut cihazlardır (1). Kitabın bu bölümünde akciğer kanserine bağlı büyük hava yolu darlıklarında girişimsel bronkoskopi, radyoterapi (RT) ve cerrahi tedavilerin yeri ile etkililikleri tartışılacaktır.

Tanı

Malign büyük hava yolu darlıklarının tanısında hastaların şikâyetleri, semptomları ve bulguları önemlidir. Bu hastalarda sıklıkla öksürük, progresif nefes darlığı, hemoptizi ya da obstrüktif pnömoniyle ilişkili semptomlar bulunur (9). Hastaların şikâyet ve bulguları hava kısıtlanmasıyla ilişkilidir. Lezyon nedeniyle trakea çapı 8 mm'ye indiğinde efor dispnesi gelişir. Lümeninde 5 mm'den daha az bir açıklık kaldığında semptomlar istirahatte de oluşur (10,11). Bu düzeyde daralma yapıncaya kadar semptom vermediğinden, trakeal stenozlu hastaların %54'ü solunum sıkıntısıyla başvururlar (12). Hırıltı daralmış bir büyük hava yolunun işaretidir ama lokasyonu her zaman hava akımının kısıtlandığı yerle uyumlu değildir. Örneğin trakea üzerinde duyulan wheezing darlığın kaynağının trakea olduğunu göstermez. Tek taraflı inatçı hırıltı bulunması, fokal hava yolu obstrüksiyonunu düşündürmelidir (10). Stridor ise ciddi bir larengeal ya da trakeal obstrüksiyon varlığının işaretidir (1).

Santral hava yolu obstrüksiyonu olan hastaların pulmoner fonksiyonları incelenirken sadece FEV_1 , FVC ve FEV_1/FVC oranı değerlendirilmemeli, mutlaka birlikte akım-volüm eğrisinin şekli de incelenmelidir. Akım-volüm eğrisinin küntleşmesi spirometri değerlerinin bozulmasından önce görülür ve santral hava yolu darlıklarının göstergesidir ancak hava yolu çapı 8-10 mm'ye daralincaya kadar anlaşılmaz (**Resim 1**). Bekleneceği gibi başlangıçta akım-volüm eğrisinin efor bağımlı kısmı etkilenir (13). Amfizem ve santral hava yolu darlığı gibi hava akımını kısıtlayan bir-

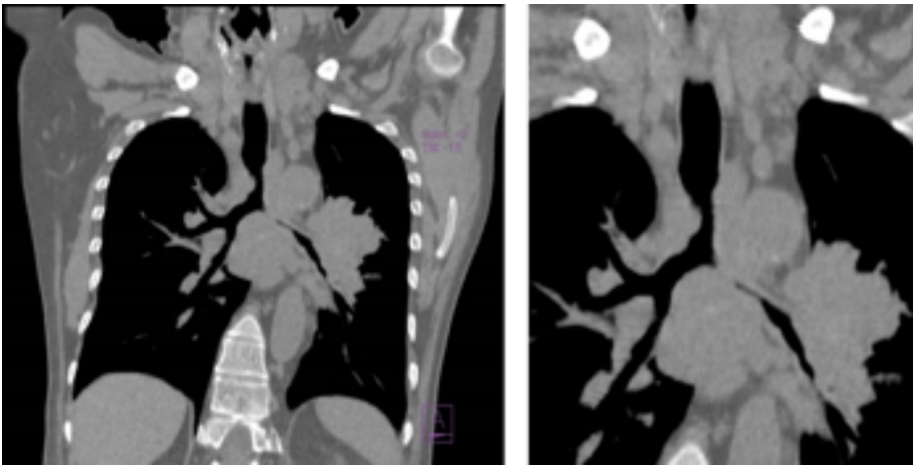


Resim 1: Büyük hava yolu darlığında akım-volüm eğrisi. İntratorasik fiks obstrüksiyon

den fazla durum söz konusu olduğunda atipik akım-volüm eğrisi ortaya çıkar (14). Solunum fonksiyon testi, ciddi solunum sıkıntısına ya da hava yolu darlığı olan hastalarda solunum yetmezliğine neden olabileceğinden, yapılmamalıdır.

Konvansiyonel akciğer grafisi, tanıya katkısının az olmasına karşın, ilk radyolojik değerlendirme için çekilmelidir. Trakeal deviasyon gibi belirgin bir patoloji ya da ciddi trakeal darlığa neden olan kitle görülebilir. Ancak hava yolu invazyonunu değerlendirmek ya da işlem planlamak için toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Standart toraks BT dinamik hava yolu kollapsı ya da fotodinamik tedaviye (PDT) yanıtı değerlendirmede yardımcıdır (15,16). Hava yolu görüntüleme teknolojileri, multiplanar ve üç boyutlu internal rekonstrüksiyonel görüntüler (sanal bronkoskopi) ile eksternal değerlendirmenin yanı sıra düşük doz radyasyonla iyi kalitede görüntü vermeye olanak sağlamaktadır (17-20). Bu yeni görüntüleme teknikleri ve sanal bronkoskopik incelemelerle lümen içi, dış bası ya da mikst tip lezyon varlığı gösterilebilmektedir. Ayrıca darlığın distalindeki hava yolunun açık olup olmadığı, lezyonun çapı ile uzunluğu ve vasküler yapılar gibi diğer organlarla ilişkisi de belirlenebilmektedir. Bütün bu özellikler klinisyenlerin uygun tedaviye karar vermesinde çok değerlidir. Multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) ve düşük yoğunluklu projeksiyon görüntüleri, hava yolu tutulumunun derecesini değerlendirirken, özellikle aksiyal, koronal eksenler ile üç boyutlu görüntüler tanı güvenilirliğini artırır; radyologlar, klinisyenler ile hastalar arasındaki iletişimi kolaylaştırır (21) **(Resim 2)**.

Hava yolu darlıklarının değerlendirilmesinde mutlaka bronkoskopi (fleksibl ya da rijit) yapılmalıdır. Darlığın doğası hakkında doğrudan gözle görerek bilgi edinmeye ve uygun tedaviyi planlamaya olanak sağlar. Ayrıca bronkoskopi ile biyopsi alınarak

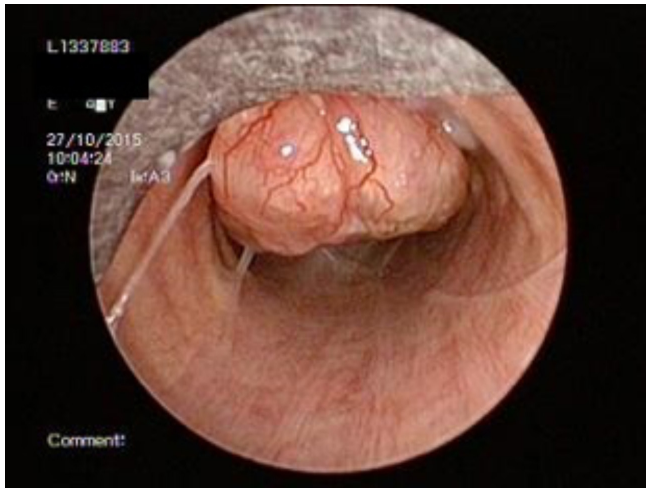


Resim 2: Malign hava yolu darlığı multiplanar rekonstrüksiyon görüntüleri. Trakea distal uç sağ lateral duvar ve sol ana bronş girişi dış bası tipinde darlıklar.

doku tanısı konur. Ancak bronkoskopinin zamanlaması ile ilgili tartışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Girişimsel işlem yapacak klinisyen rutin bronkoskopi yapmalıdır (başta yapılmışsa ikinci kez bronkoskopi) yoksa bronkoskopi tedavi bitimine mi ertelemelidir? (22)

Fleksibl bronkoskopi ciddi obstrüksiyonlarda hem zordur hem de kendisi lümeni tıkayabileceğinden tehlikeli olabilmektedir. Ayrıca işlem sırasında yeterli solunum sağlanamayabilmektedir; bilinçli sedasyon solunumu deprese edebilmekte ve solunum kaslarını gevşetebilmekte, sonuç olarak da stabil hava yolu açıklığını tehlikeye sokabilmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda hemen müdahale edebilecek donanımlı bir ekip hazır bulundurulmalı veya rijit bronkoskopi tercih edilmelidir (**Resim 3**). Rijit bronkoskopi ile fleksibl bronkoskopinin özellikleri **Tablo 1**'de karşılaştırılmaktadır (23).

Endobronşiyal ultrasonografinin (EBUS), terapötik girişimsel işlemler için trakeal invazyon derinliğini belirlemede oldukça hassas olduğu gösterilmiştir (24). Endobronşiyal ultrasonografi, darlığa neden olan lezyonun distal ucunu değerlendirmede yardımcı olur ve böylece stent yerleştirilmesi ile brakiterapi planı için olanak sağlar. Endobronşiyal ultrasonografi ile en geniş seri Herth ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Çalışmalarında mekanik tümör rezeksiyonu, stent yerleştirme, lazer, argon plazma koagülasyonu (APC), brakiterapi, yabancı cisim çıkarılması ve endoskopik apse drenajı gibi girişimsel işlemler planlanan 2446 hastanın 1174'üne işlem öncesi EBUS uygulanmıştır. Endobronşiyal ultrasonografi, başlangıçta planlanan tedavilerin %43'ünde tedavi kararı değişimine (uygun stent seçimi, tümör debridmanı için yol gösterme, endoskopik tedavi ya da cerrahi için yol gösterme) neden olmuştur (25).



Resim 3: Rijit bronkoskopi. Trakea distal uç hipertansiyonlu tümör.

Tablo 1: Malign Hava Yolu Darlıklarında Rijit ile Fleksibl Bronkoskopinin Karşılaştırılması Endikasyonları, Avantajları ve Komplikasyonları

	Rijit bronkoskopi	Fleksibl bronkoskopi
Endikasyonlar		
Masif hemoptizi	++	+
Tümör rezeksiyonu	++	++
Derin biyopsi	++	+ (kriyobiopsi)
Stent yerleştirilmesi	hepsi	kendiliğinden genişleyebilen stentler
Elektrokoter, Lazer, Kriyoterapi, Brakiterapi, PDT	++	++
Mikrodebrider		++
Avantajları		
Uygulanabilirlik	Kolay değil	Kolay
Anestezi	Genel	Bilinçli sedasyon/lokal anestezi
Ulaşılabilirlik	Proksimal (içinden fleksibl ile distale ulaşılabilir)	Proksimal ve distal
Maliyet	++	+
Aspirasyon	+++	+
Aletler	Rijit, geniş	Fleksibl, küçük
Spesifik komplikasyonları		
	Fazla sedasyon ve hipoksi	Majör komplikasyonu yok
	Vokal kord travması, dış kırılması, trakea veya özofagus yaralanması	
<i>PDT: Fotodinamik tedavi, + düşük, ++ orta, +++ yüksek</i>		

Tedavi

Malign hava yolu darlıklarında tedavi cerrahi, girişimsel bronkoskopi ve radyoterapi-dir. İlk yapılacak iş güvenli solunumu sağlamaktır. Sonrasında uygun tedavi modellerinden biri seçilir.

Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetimi zordur. Tutulumun yerine ve darlığın şiddetine göre göğüs hastalıkları uzmanı, medikal onkolog, radyasyon onkolo-

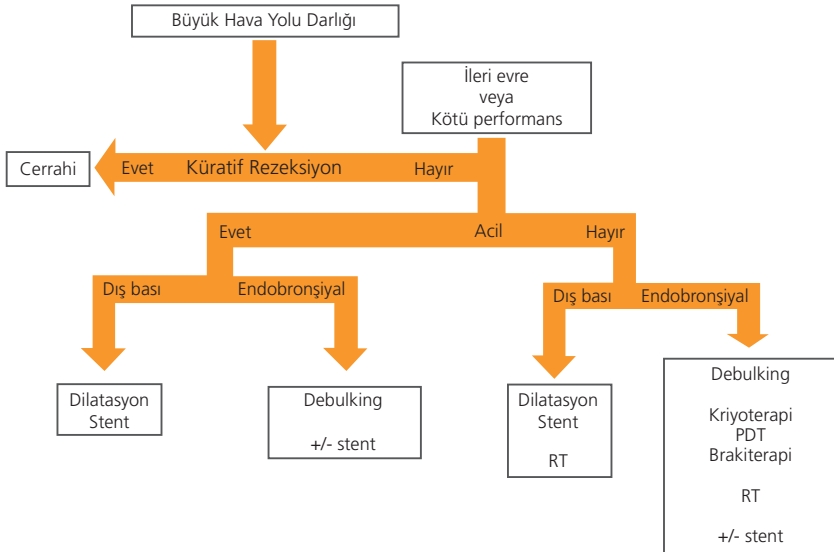
ğu, anesteziist, kulak burun boğaz uzmanı, göğüs cerrahisi ve girişimsel bronkoskopi uzmanından oluşan multidisipliner ekip yaklaşımı gerektirir.

Güvenli Solunum

Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetimi büyük ölçüde semptomların ciddiyetine ve darlığın tipine bağlıdır. Hastaların %50'den fazlası acil veya hızlı müdahale gerektiren şartlarda başvurmaktadır (26).

Sufokasyona ilerleyen ciddi hava yolu darlıklarında süratle hava yolu açıklığını sağlamak gerekir. Bunun için rijit bronkoskopi ile debulking yöntemleri ve/veya stentler kullanılır (**Şekil 1**). Durumun ciddiyeti nedeniyle bu grup hastalara başlangıçta yapılması gereken toraks BT, solunum fonksiyon testleri gibi testler ve tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi genellikle yapılamamaktadır (27).

Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetiminde ilk adım ve zorunlu öncelik, yeterli oksijenasyonu ve ventilasyonu sağlamaktır. Kritik olmayan darlıklarda hastalara nazal kanül veya solunum maskesi aracılığıyla oksijen desteği verilir. Böyle stabil hastalarda ek tanı testleri ve tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi yapılabilir. Solunum yetmezliğine doğru giden ciddi darlığı bulunan hastalarda ise öncelik güvenli hava yolu sağlamaktır. Bu grup hastalar yoğun bakım ünitesinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Güvenli hava yolu sağlamak için endotrakeal entübasyon veya acil rijit bronkoskopi gerekebilir. Ciddi proksimal hava yolu darlığı olan hastalarda krikoitroidotomi veya trakeotomi tercih edilir (1,28).



Şekil 1: Büyük Hava Yolu Darlıkları Yönetim Algoritması.

(*Debulking: Lazer, elektrokoter, argon plazma koagülasyon, mekanik tümör rezeksiyonu, mikrodebrider, kriyoekstraksiyon yöntemleriyle tümörlerin uzaklaştırılması.*)

Solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon kararı alındığında, fragil dokularda travmaya neden olarak darlığı artırabilme ve kanamaya neden olabilme olasılığı nedeniyle endotrakeal tüp trakeaya fiberoptik bronkoskop yardımıyla, görerek yerleştirilmelidir (29). Bu komplikasyonlardan kaçınmak için laringeal maske veya süspan-siyon laringoskopyu kullanılabilir (30).

Ciddi hava yolu darlıklarında hava yolu güvenliğinden hâlâ şüphede ediliyorsa rijit bronkoskopi yapılmalıdır. Rijit bronkoskopi güvenli hava yolu, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlar (1,31). Aynı zamanda hastaların yaklaşık yarısında dilatasyonla darlıkları tedavi etme özelliği vardır (1,28,32).

Malign hava yolu darlıklarına müdahalede deneyim sahibi olan bir ekibin bulunmadığı yerlerde, güvenli hava yolu sağlandıktan sonra hasta bu konuda özelleşmiş bir merkeze sevk edilmelidir. Örneğin hasta trakeaya dış bası nedeniyle solunum yetmezliğindeyse, fiberoptik bronkoskopi yardımcı entübasyon, darlık distalindeki mukusun aspirasyonu ve tüp kafının darlık bölgesinde şişirilmesi hayat kurtarıcıdır ve hastanın güvenli transferini sağlar (27).

Cerrahi Tedavi

Malign hava yolu darlıklarında tümör rezektabl ise cerrahi rezeksiyon ve sistemik lenf nodu diseksiyonu standart tedavi yöntemidir (27). Ancak hastaların büyük çoğunluğu cerrahi şansını yitirmiş olgulardan oluşur. Bu hastalarda hava yolu açıklığının sağlanması semptom palyasyonu sağlar ve solunum yetmezliğindeki hastalarda sağkalımı uzatabilir (33). Girişimsel bronkoskopik tedavilerden sonra çok az sayıda olguda tümör evresi azalarak rezektabl hale gelebilmektedir (34,35). Bir çalışmada, cerrahi rezeksiyon öncesi girişimsel bronkoskopik tedavilerin uygulanması hastaların yarısında parankim koruyucu rezeksiyonlar yapılmasını sağlamıştır (36).

Girişimsel Bronkoskopi

Girişimsel bronkoskopi, kemoterapi ve radyoterapi öncesi veya bu tedaviler yetersiz kaldığında dispneyi azaltarak ve ekstübasyon oranlarını yükselterek yaşam kalitesini artırır (35). Cerrahi işlem yapılamayan akciğer kanseri ve semptomatik hava yolu darlığı olan hastalarda öksürüğu, dispneyi, hemoptiziyi önlemek ve yaşam kalitesini artırmak için mekanik veya termal ablasyon, brakiterapi veya stent yerleştirilmesi artık kılavuzlarda önerilen tedavi biçimleridir (37).

Malign hava yolu darlıklarında girişimsel bronkoskopik işlemlerin ortalama başarı oranı %85'tir (38). Malign hava yolu darlıklarında girişimsel bronkoskopik yöntemler ile etkileri, avantajları, dezavantajları, hava yolu açıklığı sağlama başarıları ve semptom palyasyonu sağlama oranları **Tablo 2'**de gösterilmektedir.

Mekanik tümör rezeksiyonu, kriyoekstraksiyon ve mikrodebrider hızlı etkili ancak yüksek kanama komplikasyonları nedeniyle işlem odasında kanama durdurucu bir

Tablo 2: Girişimsel Bronkoskopik Yöntemler

Yöntem	Etki	Avantaj	Dezavantaj	Hava yolu açıklığı sağlama başarısı	Semptom palyasyonu sağlama başarısı
Lazer	Koagülasyon ve vaporizasyon	Mükemmel debulking	Pahalı	%83-93 (39-42)	%63-94 (40,41)
Elektrokoter	Lazerden daha yüzeysel koagülasyon	Güvenli, ucuz, farklı problemleri mevcut	Dokuya temas nedeniyle sık prob ucu temizliği	%88-89 (43-45)	%70-97 (43-45)
Argon Plazma Koagülasyon	Yüzeysel doku koagülasyonu	Derin dokular üzerinde istenmeyen etkisi yok	Yüzeysel etki nedeniyle zayıf debulking	%91 (46)	%100 (hemoptizi durdurmada) (46,47)
Kriyoterapi	Geç etkili (1-2 hafta) Doku harabiyeti	Güvenli, ucuz, öğrenilmesi kolay	Geç etki nedeniyle hızlı hava yolu açıklığı sağlayamaz. Temizlik bronkoskopisine ihtiyaç var	%77-79 (48-50)	%70-93 (48-50)
Brakiterapi	Geç etkili, derin doku harabiyeti	Uzun süre etkili, RT ile sinerjik etkili	Yüksek komplikasyon oranı, özellikle hemoraji	%78-85 (51-53)	%60-90 (51-53)
Fotodinamik Terapi	Geç etkili (24-48 saat) Doku harabiyeti	Uzun süre etkili	Pahalı, temizlik bronkoskopisine ihtiyaç var. Deride güneş ışığına karşı 6 hafta süreyle duyarlılık	%46-67 (54,55)	%100 (54,55)

Tablo 2: Devamı

Yöntem	Etki	Avantaj	Dezavantaj	Hava yolu açıklığı sağlama başarısı	Semptom palyasyonu sağlama başarısı
Dilatasyon	Çabuk etki	Ucuz	Düşük başarı Kısa etki süresi	%46 (32)	-
Mekanik Tümör Rezeksiyonu	Çabuk etki	En hızlı yöntem, ek cihaz gerektirmez	Yüksek hemorajik riski (%5-26)	%83-90 (56,57)	-
Kriyoekstraksiyon	Çabuk etki	Güvenli, ucuz, öğrenilmesi kolay	Yüksek hemorajik riski (%12-25)	%73-91 (58,59)	-
Mikrodebrider	Çabuk etki	Pahalı	Yüksek hemorajik riski (%0-35)	%98-100 (60,61)	%100 (60)
Stent	Çabuk etki	Diş bası darlıklarında tek etkili yöntem	Komplikasyonları yüksek (kayma, mukostazis, granülasyon)	%82-97 (62-64)	%82-97 (62-64)

cihaz (örneğin APC) olmadan tek başlarına kullanılmaması gereken yöntemlerdir. Kriyoterapi, brakiterapi ve fotodinamik terapi geç etkili ancak etkileri relatif olarak daha uzun süren yöntemlerdir. Geç etkili nedeniyse solunum yetmezliğinde kullanılması kontrendikedir (65).

Son yıllarda sıcak yöntemler (lazer, elektrokoter, APC) ile mekanik tümör rezeksiyonu yöntemi kombine edilerek kullanılmaya başlanmış ve hem tek başına sıcak yöntemlerin sağladığı açma başarısından daha başarılı sonuçlar elde edilmiş hem de kanama komplikasyonu en aza indirilmiştir (66). Bu nedenle Amerika ve Avrupa solunum derneklerinin ortak uzlaşma raporunda, sıcak yöntemler ile kombine edilen mekanik tümör rezeksiyonu yöntemi, hava yolu açıklığı sağlamada önerilen en iyi yöntem olarak tanımlanmıştır (65).

Girişimsel bronkoskopik tedavilerin genel komplikasyonları masif hemoraji, endobronşiyal yanıklar (sıcak yöntemlerde), yeterli hava yolu açmada başarısızlık, asfiksi, trakeoözofageal fistül, mediastinal amfizem, pnömotoraks, geçici desatürasyon, göğüs ağrısı, işlem sonrası bronkospazm, atelektazi, hava yolunun laserasyonu, bronş rüptürü ve kardiyak aritmi olarak sıralanabilir. Görülme sıklığı %1,6-11,0 arasında değişmektedir. İşlem mortalitesi ise %0,8-3,0 olarak bildirilmektedir (67).

Radyoterapi

Malign hava yolu darlıklarında RT, girişimsel bronkoskopik yöntemler gelişmeden önce hava yolu açıklığı sağlama amacıyla kullanılmış bir yöntemdir. Günümüzdeyse stabil hastalarda veya girişimsel bronkoskopik işlemlerden sonra tedavinin etkisini artırma amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Geç etkilidir ve etkisi değişkendir. Malign hava yolu darlıklarında hava yolu açıklığı sağlama başarısı yalnızca %21-23'tür (68,69).

KAYNAKLAR

1. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1278-97.
2. Ayers ML, Beamis JF Jr. Rigid bronchoscopy in the twenty-first century. *Clin Chest Med* 2001;22:355-64.
3. Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (editors). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.p.858-911.
4. Noppen M, Meysman M, D'Haese J, et al. Interventional bronchoscopy: 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB). *Acta Clin Belg* 1997;52: 371-80.
5. Honings J, Gaissert HA, Van Der Heijden H, et al. Clinical aspects and treatment of primary tracheal malignancies. *Acta Oto-Laryngologica* 2010;130(7):763-72.
6. Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, et al. Impact of interventional bronchoscopy on quality of

- life in malignant airway obstruction. *Respiration* 2008;76(4):421-8.
7. Bolliger CT, Breitenbuecher A, Brutsche M, et al. Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways. *Respiration* 2004;71(1):83-7.
 8. Muto P, Ravo V, Panelli G, et al. High-dose rate brachytherapy for bronchial cancer: Treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist* 2005;5(3):209.
 9. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5 suppl): 455-97.
 10. Hollingsworth HM. Wheezing and stridor. *Clin Chest Med* 1987; 8: 231-40.
 11. Geffin B, Grillo HC, Cooper ID, Pontoppidan H. Stenosis following tracheostomy for respiratory care. *JAMA* 1971; 216: 1984-8.
 12. Brichet A, Verkindre C, Dupont J, et al. Multidisciplinary approach to management of post intubation tracheal stenoses. *Eur Respir J* 1999;13:888-93.
 13. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis* 1973;108: 475-81.
 14. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, Zamel N. Nd-YAG laser surgery for severe tracheal stenosis physiologically and clinically masked by severe diffuse obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:166-70.
 15. Lehman JD, Gordon RL, Kerlan RK Jr, et al. Expandable metallic stents in benign tracheobronchial obstruction. *J Thorac Imaging* 1998;13:105-15.
 16. Zwirowich CV, Muller NL, Lam SC. Photodynamic laser therapy to alleviate complete bronchial obstruction: comparison of CT and bronchoscopy to predict outcome. *Am J Roentgenol* 1988;151:897-901.
 17. Ferretti GR, Knoploch J, Bricault I, et al. Central airway stenoses: preliminary results of spiral-CT-generated virtual bronchoscopy simulations in 29 patients. *Eur Radiol* 1997;7:854-9.
 18. LoCicero J III, Costello P, Campos CT, et al. Spiral CT with multiplanar and three-dimensional reconstructions accurately predicts tracheobronchial pathology. *Ann Thorac Surg* 1996;62:811-7.
 19. Boiselle PM, Ernst A. Recent advances in central airway imaging. *Chest* 2002;121:1651-60.
 20. Choi YW, McAdams HP, Jeon SC, et al. Low-dose spiral CT: application to surface-rendered three-dimensional imaging of central airways. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:335-41.
 21. Nair A, Godoy MC, Holden EL, et al. Multidetector CT and postprocessing in planning and assisting in minimally invasive bronchoscopic airway interventions. *RadioGraphics* 2012;32(5): 201-32.
 22. Colt HG. Functional evaluation before and after interventional bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN, editors. *Interventional bronchoscopy*. Basel, Switzerland: S. Karger; 2000.p.55-64
 23. Mitchell Patrick D, Kennedy M P. *Bronchoscopic Management of Malignant Airway Obstruction*. *Adv Ther* 2014 31:512-38.
 24. Takemoto Y, Kawahara M, Ogura Y, et al. Ultrasound guided flexible bronchoscopy for the diagnosis of tumor invasion to the bronchial wall and mediastinum. *J Bronchol* 2000;7:127-32.
 25. Herth F, Becker HD, LoCicero J III, Ernst A. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. *Eur Respir J* 2002;20:118-21.
 26. Ernst A, Simoff M, Ost D, et al. Prospective risk-adjusted morbidity and mortality outcome analysis after therapeutic bronchoscopic procedures: results of a multi-institutional outcomes database. *Chest* 2008;134:514-9.
 27. Bolliger CT, Sutedia TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* 2006;27:1258-71.

28. Simoff MJ, Sterman DH, Ernst A (eds). *Thoracic endoscopy. Advances in interventional pulmonology*. Malden, MA: Blackwell; 2006.
29. Brodsky JB. Bronchoscopic procedures for central airway obstruction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:638-46.
30. Finlayson GN, Brodsky JB. Anesthetic considerations for airway stenting in adult patients. *Anesthesiol Clin* 2008;26:281-91.
31. Jeon K, Kim H, Yu CM, et al. Rigid bronchoscopic intervention in patients with respiratory failure caused by malignant central airway obstruction. *J Thorac Oncol* 2006;1:319-23.
32. Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001 Jul;120(1):43-9.
33. Seijo LM, Sterman DH. *Interventional pulmonology*. *N Engl J Med* 2001;344:740-9.
34. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Feijo S. Laser in lung cancer. An 11-year experience with 2253 applications in 1585 patients. *J Bronchology* 1996;3:112-5.
35. Cosano Povedano A, Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, et al. Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience. *Arch Bronconeumol* 2005;41:322-7.
36. Chajed PN, Eberhardt R, Dienemann H, et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1839-43.
37. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(suppl 5):455-97.
38. Hespanhol V, Magalhães A, Marques A. Neoplastic severe central airways obstruction, interventional bronchoscopy: a decision-making analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:926-32.
39. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110:1536-42.
40. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy: a five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 1988; 94:15-21.
41. Brutinel WM, Cortese DA, McDougall JC, et al. A two-year experience with the neodymium-YAG laser in endobronchial obstruction. *Chest* 1987; 91:159-65.
42. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Nd:YAG laser resection of lung cancer invading the airway as a bridge to surgery and palliative treatment. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:995-8.
43. Boxem Tv, Muller M, Venmans B, et al. Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study. *Chest* 1999; 116:1108-12.
44. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion: a cost effective treatment for tracheobronchial obstruction. *Thorax* 1993; 48:1156-9.
45. Sutedja G, van Kralingen K, Schramel FM, Postmus P. Fibreoptic bronchoscopic electrosurgery under local anaesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report. *Thorax* 1994; 49:1243-6.
46. Crosta C, Spaggiari L, De Stefano A, et al. Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases. *Lung Cancer* 2001; 33:75-80.
47. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 2001; 119:781-7.
48. Walsh DA, Maiwand MO, Nath AR, et al. Bronchoscopic cryotherapy for advanced bronchial carcinoma. *Thorax* 1990; 45:509-13.
49. Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med* 1995;

- 16:427-43.
50. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM, et al. Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience. *Chest* 1993;103:472-4.
 51. Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, et al. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:697-702.
 52. Lo TC, Girshovich L, Healey GA, et al. Low dose rate versus high dose rate intraluminal brachytherapy for malignant endobronchial tumors. *Radiother Oncol* 1995; 35:193-7.
 53. Petera J, Spásová I, Neumanová R, et al. High dose rate intraluminal brachytherapy in the treatment of malignant airway obstructions. *Neoplasma* 2001; 48: 148-53.
 54. McCaughan JS Jr, Hawley PC, Brown DG, et al. Effect of light dose on the photodynamic destruction of endobronchial tumors. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:705-11.
 55. Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:1-6.
 56. Vishwanath G, Madan K, Bal A, et al. Rigid bronchoscopy and mechanical debulking in the management of central airway tumors: an Indian experience. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013 Apr;20(2):127-33.
 57. Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thorac Surg*. 1989;48: 469-73.
 58. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Apr;139(4):997-1000.
 59. Yılmaz A, Aktaş Z, Alici IO, et al. Cryorecanalization: keys to success. *Surg Endosc* 2012;26(10):2969-74.
 60. Lunn W, Bagherzadegan N, Munjampalli SK, et al. Initial Experience With a Rotating Airway Microdebrider. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2008;15:91-4.
 61. Casal RF, Iribarren J, Eapen G, et al. Safety and effectiveness of microdebrider bronchoscopy for the management of central airway obstruction. *Respirology* 2013 Aug;18(6):1011-5.
 62. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis. *Chest* 2003; 124:1993-9.
 63. Dasgupta A, Dolmatch BL, Abi-Saleh WJ, et al. Self-expandable metallic airway stent insertion employing flexible bronchoscopy: preliminary results. *Chest* 1998; 114:106-9.
 64. Bolliger CT, Probst R, Tschopp K, et al. Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses: indications and limitations. *Chest* 1993; 104:1653-9.
 65. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2002; 19: 356-73.
 66. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Relief of malignant airway obstruction: A prospective and randomised comparison of five different endoscopic techniques. *Chest* 2005; 128 (4): 2.
 67. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66 (3): 1-17.
 68. Chetty KG, Moran EM, Sassoon CS, et al. Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989; 95:582-4.
 69. Slawson RG, Scott RM. Radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1979; 132:175-6.

Malign Plevral Efüzyon

Muzaffer METİN

Malign hastalıkların seyri sırasında toraksta tek taraflı veya çift taraflı sıvı birikebilmektedir. Bu sıvılar iki şekilde adlandırılır:

1. Malign plevral efüzyon (MPE): Plevra sıvısının sitolojik değerlendirilmesinde ya da parietal plevra biyopsisinde malign hücreler saptanır.
2. Paramalign plevral efüzyon: Bronş tıkanması, lenfatiklerin obstrüksiyonu ya da pulmoner emboli gibi ikincil nedenlere bağlı olarak sıvı birikimi oluşmasıdır. Bunların sitolojik değerlendirmesinde malign hücrelere rastlanılmaz.

Malign plevral efüzyonlar sıklıkla, kontrol altına alınamayan terminal evre malign hastalığın göstergesidir (1,2). Dolayısıyla onlardan sonraki sağkalım ve yaşam kalitesi iyi değildir. Klinikte rastladığımız eksüdatif efüzyonların en sık nedenlerinden biri malign plevral efüzyonlardır. İlk talk plöredez uygulaması 1935 yılında yayınlanmıştır, yani yaklaşık 80 yıldır MPE klinisyenler tarafından bilinmektedir (3,4).

Etiyoloji

Kür sağlanamamış terminal evre kanserler MPE nedenidir; hızlı ve kesin tanı koymak gerekir (1-7). MPE'li hastaların %25'inde efüzyon kanserin ilk belirtisi olarak kendini gösterebilmektedir. Akciğer kanseri (%30), meme kanseri (%25) ve lenfomalar (%20) malign plevral efüzyonların yaklaşık %75'ini oluşturur. Erkek hastalarda akciğer kanseri, kadınlarda meme kanseri en sık rastlanılan nedenlerdir (2,8). Over karsinomu (%6) ve sarkomlar (%4) da malign plevral efüzyonlara yol açabilir. Hastaların %6-7'sinde ise primer tümör saptanamaz (9,10).

Akciğer ve meme kanserli hastaların yaklaşık %20-40'ında, hastalıklarının seyri sırasında MPE gelişir. İlk drenajdan sonra ise ne zaman nüks edeceğini tahmin etmek zordur (11-15).

Malign plevral efüzyon mevcudiyeti ileri evre hastalık anlamına gelir. Dolayısıyla sağkalım kısalmıştır. Malign plevral efüzyon tanısının ardından ortalama sağkalımın, primer tümörün kaynağı organa, histolojik tipe ve hastalığın evresine bağlı olarak değişse de, 3-12 ay arasında olduğu söylenebilir. Akciğer kanserinde en kısa, over kanserinde en uzun sağkalım söz konusudur (1,2,16).

Patofizyoloji

Kanser plevraya lenfatik ve hematojen yolla veya direkt invazyonla metastaz yapabilmektedir. Ancak kanser hücrelerinin plevrada sıvı oluşumuna hangi mekanizmayla neden olduğu net olarak bilinmemektedir. En çok kabul edilen mekanizma, metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı ve bozulmuş drenajdır (6). Permeabilite artışı tümör tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlıdır. Lenfatik obstrüksiyon ise malign efüzyon gelişiminde rol oynayan ikinci önemli mekanizma olarak kabul edilir (4,9,12).

Klinik

Malign plevral efüzyon hastalarında en sık görülen bulgular nefes darlığı ve öksürüktür. Bunlar hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkar (17). Dispnenin ciddiyeti efüzyonun miktarına bağlıdır. Plevral metastaz genellikle ileri hastalık göstergesi olduğundan, hastalarda halsizlik, iştahsızlık ve belirgin kilo kaybı olabilir. Parietal plevra, kosta veya göğüs duvarının metastatik tutulumuna bağlı olarak göğüs ağrısı ortaya çıkabilir (18). Hastaların yaklaşık %25'i ise asemptomatiktir (19,20,21). Fizik muayenelerinde plevral efüzyon nedeniyle solunum seslerinin azalmasına sık rastlanılır.

Klinik pratikte bu tür hastalarla karşılaşılnca yapılacak ilk işlem posteroanterior akciğer grafisi çekmek olmalıdır. Göğüs radyografisi plevral sıvının miktarını ve lokalizasyonunu gösterir. Beş yüz ile 4000 mililitre sıvı olabilir. Olguların %10'unda sıvı 500 ml'nin altında iken, diğer %10'unda masif plevral efüzyon vardır (22-25).

Malign plevral efüzyonlarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) yararlı olabilir. Bilgisayarlı tomografi, MPE'nin loküle olup olmadığı, primer hastalığın durumu ve toraks içindeki diğer organların anatomisi hakkında bilgi sağlar. Plevral kalınlaşma parankimde atelektazi, soliter ya da multipl nodüller, hiler ya da mediastinal lenfadeno-

pati, lenfanjitis karsinomatoza, kostalarda litik ya da sklerotik lezyonlar ve perikardial efüzyon ayrıntılı olarak görülebilir (1,12,17,18). Diğer organlara ait metastatik bulguların saptanmasında ise günümüzde sıklıkla pozitron emisyon tomografiden (PET)-BT yararlanılmaktadır (1).

Malign plevral efüzyonlar hemen daima eksüdadır. Genellikle lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Protein konsantrasyonu yaklaşık 4 g/dl civarındadır ve 1,5 ile 8,0 g/dl arasında değişebilir. Malign efüzyonlar seröz, serosanjinöz veya hemorajik olabilir. Eritrosit sayısı ortalama 40.000/mm³ civarındadır. Aşırı hemorajik (>100.000 mm³) bir efüzyon malignite lehine yorumlanmalıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde pH 7,3'ün altındadır (1,11,21).

Tanı

Malignite öyküsü olan bir hastada hemorajik sıvılar daha çok metastatik olarak kabul edilmelidir. Malign plevral efüzyon tanısı, sadece sıvıda ya da plevra dokusunda malign hücrelerin gösterilmesiyle konabilir. Ancak günümüzün modern onkoloji ilkelerine göre daha çok kanser alt tipi ve bazen mutasyon durumu üzerinde durulmalıdır (22-27).

Sitolojik Tanı

İdeal durum en az invazif olan yöntemin kullanılmasıdır. Son yıllardaki çalışmalar, sıvı sitolojisinin tanısal değerinin tartışmalı olduğunu ortaya koymuştur. Sıvı miktarı, immünohistokimyasal çalışma, tümör tipi ve sitopatoloğun deneyimi gibi birçok faktör sıvının tanısal değerini etkiler. Toplanan materyalin ideal inceleme süresi iki saattir ama 2-8°C'de 72 saat hücreler korunabilir. İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society; BTS) plevral hastalıklar kılavuzunda 50 ml sıvının tanı için ideal miktar olduğu belirtilmiştir (10). Küçük bir iğne ve enjektörle tanısal torasentez kolayca yapılabilir (18,22-29).

Torasentez hem tanısal hem de terapötik amaçla yapılabilir. Plevral sıvıda sitolojik tanı oranı %60'tır. Ancak torakoskopik biyopsi öncesi tanısal torasentezin kaç kez yapılacağı da tartışma konusudur. JM Porcel ve arkadaşları (12) 831 hastada yaptıkları çalışmada, ilk örnekte %51 pozitif sonuç elde etmişlerdir. İkinci örnek %7 daha ve üçüncü örnek %2 daha ek tanısal değer katmıştır. En yüksek tanı oranı metastatik adenokarsinomdadır. Ancak tümörün primer odağı genellikle saptanmaz (2,19,27).

Elde edilen sıvı santrifüj edilerek hücre bloğu hazırlanır ve hemotoksilin eosin ve immünohistokimya boyamalar rutin yapılır. Bu uygulamanın şu yararları vardır:

1. Maligniteyi doğrulamak

2. Reaktif mezotelyal hücreler, mezotelyoma ile adenokanser ayırımı yapmak
3. Metastatik kanserleri saptamak
4. Hedefe yönelik tedavi gerektiren hastaları belirlemek

Metzgeroth ve arkadaşları 603 MPE'li hastayla yaptıkları çalışmada, immünohistokimya boyama ile sitolojik tanı oranının yükseldiğini göstermişlerdir (%57-93). Ancak yine de herhangi bir ideal immün belirteç kombinasyonu yoktur (11). Seçilebilecek en pratik belirteçler bir malignite belirteci (örneğin epitelyal membran antijen) ile iki mezotelyal hücre belirteçleri (örneğin *calretinin*, *cytokeratin 5/6*) ve kanser belirteçleridir (örneğin karsinoembriyjenik antijen, tiroid transkripsiyon faktörü *r-7*). Spesifik tümörler düşünüldüğünde bu panel genişletilebilir (örneğin meme kanseri için östrojen reseptörleri) (1).

Mezotelyoma için sitolojik tanı tartışmalıdır. Birçok klinik çalışmada sitolojik tanı kabul edilmez, sadece histolojik kanıt istenir. Benign, reaktif ve malign mezotelyal hücrelerin ayırımı için çok deneyimli sitopatologların değerlendirme yapması gerekir. Sıvının immünohistokimya ile tanı değeri en iyi serilerde %73'tür. (1,22,30)

Histolojik Tanı

İlk sitolojik inceleme negatif çıktığında ikinci torasentezle birlikte plevra biyopsisi de yapılmalıdır. Görüntüleme eşliğinde yapılan pleural biyopsilerinin ise hem tanı değerleri daha yüksektir hem de komplikasyon oranları daha düşüktür (%83-88). İkinci torasentez ile birlikte görüntüleme eşliğinde yapılan pleural biyopsi ile tanı elde edilemeyen olgularda invazif yöntemler olan video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakoskopi veya açık plevra biyopsisi yapılabilir (25,26,27).

Kapalı plevra biyopsisi hızlı, kolay ve ucuz bir tanı yöntemidir. Tanı değeri malign pleural efüzyonda %60'tan düşüktür ve pleural sıvı sitolojisine ilave katkısı %7-27 arasındadır. Ultrason (USG) ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde biyopsiler de alınabilir. Bunlar sıvı ve pleural kalınlaşmaları kolaylıkla ayırt ederler. Metastatik pleural kalınlaşma ve malign mezotelyomada USG eşliğinde biyopsi ile tanı değeri %77-80'dir. Plevra kalınlığı >3 cm olduğunda mezotelyoma tanı oranı %100'lere çıkmaktadır (1,27,30).

Bilgisayarlı tomografi, pleural yapıları göstermede klinisyene yardımcıdır ve sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki plevrada kalınlaşma, nodüler plevra görünümü, pariyetal plevranın 1 cm kalınlıkta olması ve mediastinal tutulum BT'de rahatlıkla izlenebilir. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan biyopsinin tanı oranı yüksektir (%87). Malign mezotelyomada bu oran %93 civarındadır (28,31,32).

Torakoskopinin erken dönemde yapılması (medikal veya cerrahi) tanı oranını artırır (%91-95), lokülasyon oluşumunu engeller ve talk plörodezis yapılmasına olanak sağlar (16,26). Medikal ve cerrahi torakoskopiden hangisinin yapılacağı ise tartışma

konusudur. İngiltere’de medikal torakoskopi (plöroskopi) tercih edilirken, ABD’de cerrahi torakoskopi (video-asiste torakoskopi=VAT) tercih edilmektedir. Plöroskopi rijit veya fleksibl skop ile yapılabilir. Sıklıkla endoskopi odasında sedasyon altında gerçekleştirilir ve hastalar aynı gün taburcu edilir. VAT ise ameliyathanede genel anestezi altında ve çift lümenli tüple entübasyonla yapılır. Ancak daha fazla eksplo-rasyon ve işlem yapma olanağı sağlar (25-30).

Bazen ilk sitolojik inceleme negatif olduğunda, hastada aşırı miktarda plevral efüzyon mevcutsa, hem tanı hem de sonrasında talk ile plöredezis için doğrudan torakoskopi uygulanabilir (25,26).

Malign plevral efüzyonların tanısında bronkoskopinin tanı değeri oldukça sınırlıdır. Endobronşiyal lezyon olasılığını eleme amacıyla bronkoskopi yapılabilir (2,33).

Plevral sıvı ve serum tümör belirteçlerinin günümüzde plevral efüzyonların rutin incelemesinde bir rolü yoktur. Plevral karsinomlu hastalarda plevral sıvı genellikle ek-süda karakterinde olmakla birlikte malign plevral efüzyonların yaklaşık %5’i transü-dadır. Tanı sırasında malign plevral efüzyonlu hastaların yaklaşık üçte birinde plevral sıvı pH’sı 6,95-7,29 arasında değişir, glukoz konsantrasyonu da düşüktür (35-38).

Tedavi

Malign plevral efüzyon varlığı genellikle tümör yaygınlığının bir göstergesidir ve kür sağlanamamış ileri evre hastalarda gelişir. Genel durum, semptomlar ve beklenen sağkalım süresi hastadan hastaya değişir. Bunlar göz önüne alınarak hastaya özgü palyatif bir tedavi yapılmalıdır (1,2).

Tedavi seçenekleri:

1. Onkolojik tedavi alırken gözlem
2. Tekrarlayan torasentezler
3. Plörodez
4. Kalıcı plevral kateter (KPK) yerleştirme
5. Terminal evrede opioid ve O₂ tedavisi

Hastanın performans durumu, sağkalım beklentisi, onkolojik tedavi kullanımı, anti-koagülasyon durumu, aile desteği ve kişisel istek, seçilecek tedavi yöntemini belirle-medede çok önemlidir (2). Örneğin performans durumu çok kötü (ECOG 4), sağkalım beklentisi çok kısa olan bir hastaya en iyi yaklaşım basit torasentez olabilir. Bir ay içinde tekrar sıvı birikmesi % 100 olan boşaltıcı torasentez işlemi, sağkalım beklentisi ve genel durumu iyi olan hastalarda tercih edilmemelidir (1,10,39-44).

Bütün plevral drenaj yöntemlerinde komplikasyon (en sık görülenler ağrı, pnö-motoraks ve enfeksiyonu) gelişebilir. Tekrarlayan torasentezlerde de enfeksiyon

riski, dolayısıyla da kompartman oluşma olasılığı artar. Plörodez ve KPK yerleştirme MPE'nin tekrarlamamasını sağlamada en etkili yöntemdir. Dispne kontrolü ve hayat kalitesi için çok yararlıdır (37,38).

Tedavide amaç semptomların rahatlatılması ve yaşam kalitesinin düzeltilmesidir. Böyle hastalarda sadece sistemik kemoterapinin küratif ya da uzun süreli palyasyon sağlama şansı olabilmektedir. Semptomların ciddiyeti her zaman efüzyon miktarı ile ilişkili değildir. Alternatif nedensel faktörler arasında anemi, lenfanjitis karsinomatoza, pulmoner emboli, atelettazi vb. unutulmamalıdır. Asemptomatik hastalarda acil tedavi gereksinimi yoktur. Ancak hastaların çoğunda plevra sıvısı giderek artacağı için bir süre sonra tedavi gereksinimi doğacaktır (2).

Tedavi Modaliteleri

MPE'li hastalarda, hastanın semptomlarını rahatlatıcı ve yaşam kalitesini artırıcı bir yöntem seçmek gerekir.

Torasentez:

Daha çok tanınal amaçla kullanılır. Bazı hastalarda ise semptomatik rahatlamayı sağlamak için tekrarlanan torasentezlerle sıvı boşaltılır. Her 1000 ml sıvının direne edilmesi akciğerin total kapasitesinde ortalama 400 ml'lik bir artışa neden olur (2). Ancak bu uygulamanın bazı dezavantajları vardır. Öncelikle torasentezle semptomatik düzelme sağlansa bile hastaların %98-100'ünde sıvı yeniden toplanır (1-3 gün) (35,36). Sık tekrarlanan torasentezler hastada iyatrojenik pnömotoraks, plevral sıvının lokülasyonu ve daha ileri dönemde kontaminasyon ile ampiyem gelişimine neden olabilir. Genel durumunun kötü ve sağkalımının kısa olduğu düşünülen hastalarda periyodik boşaltıcı torasentez uygulaması tercih edilmelidir (2,36).

Tüp torakostomi:

İşlem sırasında 28F veya 32F gibi geniş çaplı göğüs tüplerinin kullanılması güvenilir drenaj olanağı sağlar (44). Torakostomi tüpü, enfeksiyon ile ampiyem gibi komplikasyonların gelişmemesi için uzun tutulmamalıdır.

Tüpün çıkarılmasının ardından olguların %80'inde bir ay içinde plevral sıvı nüks eder. Bu nedenle tüp torakostomi <3 ay sağkalım beklentisi olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir (29,37).

Plörodez:

Hapsolmuş akciğer (*trapped lung*) olmayan olgularda, malign efüzyonların kontrolünde en etkili yöntemlerden biri tüp torakostomi ile sıvının drenajı ve kimyasal bir ajanın intraplevral uygulanmasıdır. Ancak her hasta bu yöntemde uygun olmayabilir. Fysh (2013), 390 mezotelyoma olgusundan sadece %42'sinin plörodez için uygun

olduğunu bildirmiştir (28). Ayrıca, kemoterapi alan hastalarda bazen sıvı tekrar birikmeyebilmekte veya çok yavaş birikebilmektedir. Bazen de sağkalım beklentisi çok kısadır. Bu tür hastalar için aralıklarla tekrarlanan torasentezler veya gözlem daha uygun olabilir (1,44,45).

Plörodez aynı zamanda en ekonomik yaklaşım şeklidir. Günümüzde en sık kullanılan ajanlar talk, tetrasiklin türevleri (doksisiklin) ve bleomisinidir. Doksisiklinin ve bleomisinin sklerozan etkililiği talka göre daha azdır (2,39).

Plörodez, plevra boşluğunun obliterasyonu ve difüz enflamatuvar reaksiyon ile plevral fibrozis oluşturulması sonucunda sıvı toplanmasının engellenmesidir. İster bir kimyasal ajan kullanılsın isterse cerrahi olarak abrazyon veya plörektomi yapılsın, iki durumda da mekanizma plevranın hasara uğratılmasıdır (39,46-50).

Akciğer grafisinde ekspansiyon iyi, beklenen sağkalım >3 ay ve drenaj miktarı <100 ml/gün olan hastalar, plörodez için uygun adaylardır. Plevral sıvı pH'ı ne kadar düşüğe plörodezin başarılı olma şansı o kadar azdır. pH 7,30'un üzerindeyse başarı olasılığı %90'dan fazla iken pH 7,15'in altında olduğunda başarı olasılığı %50'nin altındadır (1). Hapsolmuş akciğer nedeniyle akciğerin tam olarak genişleyemediği durumlarda, endobronşiyal tümör ve obstrüktif ateletaksi varlığında, multipl plevral lokülasyonlarda ve yaygın intraplevral tümör metastazları bulunduğu plörodezin başarı beklentisi düşüktür (44-49).

Talk kolayca bulunabilen ucuz bir ajandır. Uygun dozlarda kullanıldığında yan etkileri minimaldir. Talk 5 ile 10 gr dozda uygulanmalıdır. En önemli yan etkileri ağrı ve ateştir. Aritmi, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve pnömonitis gelişebilir. Partikül büyüklüğü de yan etkilerin gelişiminde önemli rol oynar. Küçük boyuttaki talk partikülleri sistemik dolaşıma absorbe olduğu zaman komplikasyonlar gelişebilir. Büyük partiküllü talk kullanılarak 550 olguya VATS ile plörodez yapılmış ve hiçbirinde ARDS gelişmemiştir. Talk ile başarı oranı %81-90 arasında değişmektedir (1,35). Tetrasiklin ve bleomisin ile karşılaştırıldığında talk daha etkilidir. Plörodezde başarı sadece uygulanan ajana değil hasta seçimine ve hastanın takip süresine de bağlıdır. Plevra sıvısının boşaltılması en iyi tüp torakostomi (28F veya 32F) ile sağlanır. Eğer efüzyon masif ise, akciğer ödeminin önlenmesi için drenaj yavaş yapılmalıdır (<1000-1500 ml/gün). Radyolojik olarak sıvı tamamen boşaldığında ve akciğer tam ekspansiyon olduğunda veya tüpten gelen sıvı miktarı 50-100 ml/gün altına düştüğünde, sıvının yeniden toplanmasını engelleyici yöntem uygulanmalıdır. Kimyasal ajan tüp yoluyla toraksa verilir. Tüp klempenir ya da askıya alınır, iki saat içinde ilacın tüm plevral yüzeylere eşit olarak dağılması amacıyla hastaya yüzükoyun, sırtüstü, sağ lateral, sol lateral pozisyonları verilir ve hasta her pozisyonda 15 dakika tutulur. Torakostomi tüpünden drenaj miktarı <100-150 ml/gün olduğunda (genellikle 24 ile 48 saat içinde) tüp çıkarılır (56-58).

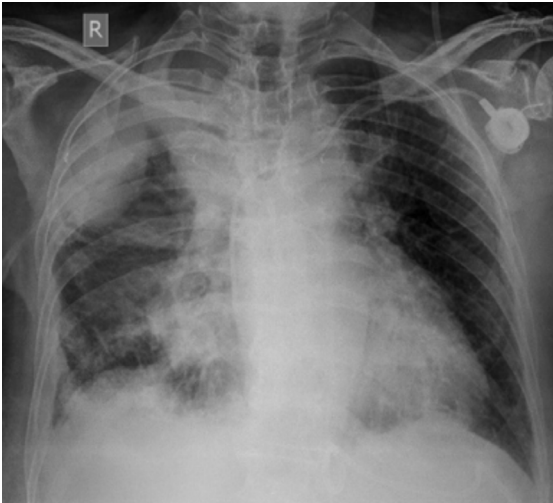
Ancak göğüs tüpünün klampe edilmesi, hastanın yatakta sağa sola dönmesi ve

direnin çıkarılma zamanı hâlâ tartışmalıdır. Bir ile dört saat arasında klempaj uygulanabilir. Hastanın rotasyonu sklerozan ajanın iyi yayılmasını sağlar ama hasta konforunu kötü etkiler ve tüpün çıkma durumu olabilir (51-55). Talk plörodez için optimal yöntem de tartışmalıdır. Randomize çalışmalarda torakoskopik talk pudraj uygulamanın daha etkili olduğu ileri sürülmüş olsa da, büyük randomize çalışmasında (n=482) Dresler, iki yöntemin de 30 günde benzer başarı sağladığını bildirmişti (pudraj %78, sulandırma %71). İki küçük randomize çalışmada ise, rekürens oranı, drenaj zamanı, hastanede kalış süresi ve yaşam kalitesi bakımından fark bulunmamıştır. Ancak komplikasyon oranları talk pudrajda biraz daha fazla görülür (pnömoni %9,3-%3,6 ve solunum yetmezliği %8,1-%4,0) (36,51-55).

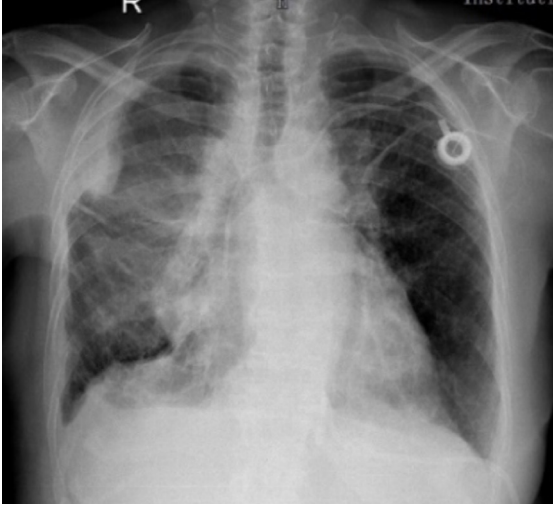
İşlemin başarılı olup olmadığı genellikle 20-30 gün sonra çekilen grafilerle belirlenir (26,50-57). Plörodez ile MPE kontrolü %100 değildir. Dresler, 482 MPE'li olguya talk uygulamış, başarı oranını 1. ayda %75 ve 6. ayda %50 olarak bildirmiştir. Altı aydan sonra sağkalım uzadıkça sıvının nüks olasılığı artar. Hastaların yaklaşık %50'sinde tedaviden sonraki altıncı ayda sıvı kontrolünün optimal olduğu bildirilmektedir (36). **Resim 1-3**'te plörodez uygulanan bir hastamızın grafileri görülmektedir.

Kalıcı plevral kateter:

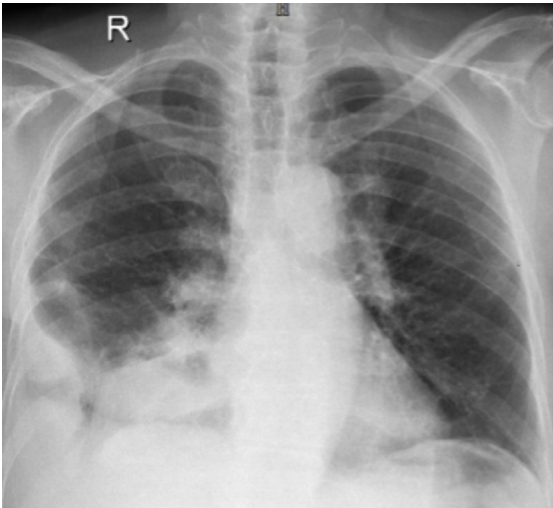
Akciğerin ekspansiyon olmadığı hapsedilmiş akciğer durumunda veya plörodezin başarısız kaldığı inatçı sıvı birikiminde kalıcı plevral kateterler seçilmelidir. Basit ve etkili olan bu yöntem, herhangi bir plörodez gerekliliği olmaksızın sıvının sürekli olarak drenajını sağlar. Birçok çalışma KPK ile MPE tedavisinde, ilk seçenek tedavi olarak



Resim 1: Meme kanseri tanılı, malign plevral efüzyon gelişen hastanın PA AC grafisi



Resim 2: İnce kateter ve talk uygulaması sonrası (10. gün)



Resim 3: Olgunun plörodezin 7. ayında çekilen PA AC grafisi.

en az plörodez kadar etkili sonuç alındığını göstermiştir. Hiçbir kimyasal ajan kullanılmadan spontan plörodez oranı %50 civarındadır. Kalıcı plevral kateterler lokal anestezi eşliğinde uygulanır, hastaların kendi semptom kontrollerini yapmalarına olanak verir, ayrıca komplikasyon oranı düşüktür. Poliklinikte, steril şartlar altında kısa sürede uygulanabilir (36,38,40,58-60).

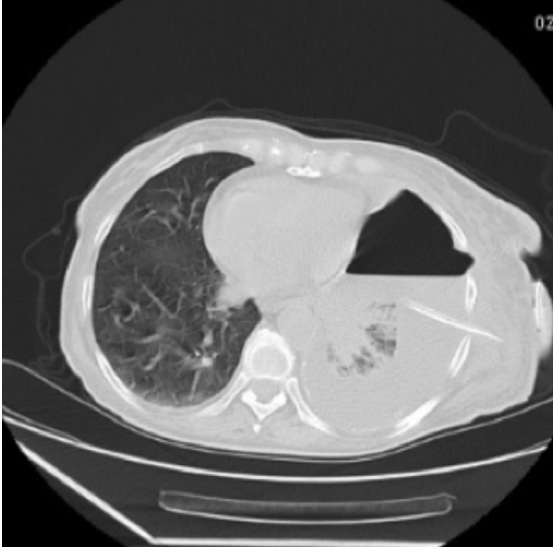
İşlem sonrasında komplikasyonlar gelişebilir. Plevral enfeksiyon göreceli yaygın

komplikeasyonlarından. Büyük serilerde ampiyem %2,8-7,0 ve sellülit %3,4 oranında bildirilmektedir. Mortalite oranı %0,3 civarındadır. Kemoterapi almanın hastalarda enfeksiyon oranını artırmadığına ilişkin yayınlar da mevcuttur (54,57). Kateter traktusu boyunca tümör metastazı %7-10 oranında oluşur. Özellikle mezotelyomada siktir; ancak lokal RT ile kontrol altına alınabileceği yönünde kanıtlar vardır (42,44). Tıkanma, yerinden oynama ve lokülasyon da daha nadir komplikeasyonlar olarak ortaya çıkabilir ama önemli oranda mortalite veya morbiditeye yol açmaksızın kolaylıkla tedavi edilebilir (43).

Plörodez ile KPK uygulamalarını karşılaştıran dört çalışmanın sonuçlarına göre, yetersizlik sonucu tekrar plevral drenaj oranı plörodez için %22,1, KPK grubunda %8,9'dur (41,42). İki yöntemde de öncelikle solunum sıkıntısı düzeltilir; yaşam kalitesi benzer oranda iyileşir. Hastanede kalış süresinin plörodezde ortalama 4 gün olmasına karşılık KPK uygulanan hastalar aynı gün taburcu edilirler. Yine bir çalışmada, hastaların kalan yaşam sürelerinin plörodez grubunda %11,2'sinin, KPK grubunda ise %8'inin hastanede geçtiği bildirilmiştir ($p<0,001$) (1,2,41,59,60). V Puri (2012), sağkalım beklentisi üç aydan kısa olan hastalar için KPK'nin daha etkili ve daha az maliyetli olduğunu ama 12 aydan uzun sağkalım beklentisi olan hastalar için plörodezin etkili olduğunu bildirmiştir (45). **Resim 4** ve **5**'te KPK uygulanan hastamızın radyolojik görüntüleri yer almaktadır.



Resim 4: Kalıcı plevral kateter uygulanan hastanın posteroanterior akciğer grafisi



Resim 5: Kalıcı plevral kateter uygulanan hastanın bilgisayarlı tomografi kesitleri.

Video yardımcı torakoskopik cerrahi

Kimyasal plörodeze yanıt vermemiş ve uzun sağkalım beklenen, genel durumu iyi hastalarda plevral abrazyon veya plörektomi uygulanabilen, etkili bir işlemdir. Ancak plörektomi belirgin mortalite ve morbiditesi olan majör bir cerrahi girişimdir. Olguların yeterince bilgilendirilmelerine ve genel durumlarının uygun olmasına dikkat edilmelidir (49).

Genel anestezi altında, tek akciğer ventilasyonu yapılır. Sıvı aspire edilir, lokülasyonlar varsa kaldırılıp plevral boşluk uniform hale getirilir, gerekiyorsa biyopsi alınır ("frozen section" ile hastalık hakkında ilk bilgiler alınabilir) ve akciğer ekspansiyonu kontrol edilir. Bronkoskopi yapılarak malign hava yolu obstrüksiyonu ekarte edilebilir. Bazı olgularda aynı seansta endobronşiyal tedavi ile akciğerin ekspansiyonun sağlanabilir (2,50). Talk plevral yüzey üzerine püskürtülebileceği gibi, plevral abrazyon veya plörektomi girişimleri de yapılabilir. Meme kanseri nedeniyle MPE tedavisi olan 87 hastalık bir seride talk plörodez ile genel anestezi altında yapılan torakoskopik mekanik plörodez karşılaştırılmış ve iki yöntemin de eşit etkililikte olduğu gösterilmiştir (1,48,61,63). Video yardımcı torakoskopik cerrahi ile sınırlı dekortikasyon nadir de olsa yapılmaktadır. Özellikle loküle sıvıların geliştiği ve basit drenajla boşaltılamayan, tanısı tam konulamamış ve diğer yöntemlerin yetersiz kaldığı MPE olgularında sınırlı dekortikasyon VATS ile yapılabilir (40,63).

Kemoterapi ve radyoterapi:

Genel olarak sistemik kemoterapi malign plevral efüzyonlarda pek yüz güldürücü değildir. Buna karşılık lenfoma, meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserinde

kemoterapi başarılı olabilir. Akciğer kanserinde radyasyon pnömotisinin olumsuz etkileri yararından daha fazla olduğu için, bu hastalarda hemitoraksa radyoterapi yapılması kontrendikedir. Lenfomali hastalarda mediastinal lenf düğümleri tutulmuşsa radyoterapi yarar sağlayabilir (2,42,58).

KAYNAKLAR

1. Azzopardi M, Porcel MJ, Koegelenberg NFC. Current controversies in the management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:723-31.
2. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015;22:74-8.
3. Lee YCG, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest* 2003;124(6):2229-38.
4. Sahn S, Heffner J. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG, editors. *Textbook of Pleural Diseases*, 2nd ed. CRC Press; 2008.p.209-26.
5. Kradin RL, Fidias P, Digumarthy S, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 17-2014. A 64-year-old man with chest pain and a pleural effusion. *N Engl J Med* 2014;370(22): 2132-40.
6. Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, et al. Effect of temperature and storage time on cellular analysis of fresh pleural fluid samples. *Cytopathology* 2012;23(2):103-7.
7. Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, et al. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest* 2002;122(6):1913-7.
8. Thomas SC, Davidson LR, McKean ME. An investigation of adequate volume for the diagnosis of malignancy in pleural fluids. *Cytopathology* 2011;22(3):179-83.
9. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009; 135(4):999-1001.
10. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):4-17.
11. Metzgeroth G, Kuhn C, Schultheis B, et al. Diagnostic accuracy of cytology and immunocytology in carcinomatous effusions. *Cytopathology* 2008;19(4):205-11.
12. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013;34(1):27-37.
13. Segal A, Sterrett GF, Frost FA, et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20. year audit. *Pathology* 2013;45(1):44-8.
14. Koegelenberg CF, Diacon AH. Pleural controversy: close needle pleural biopsy or thoracoscopy-which first? *Respirology* 2011; 16(5):738-46.
15. Froudarakis ME. New challenges in medical thoracoscopy. *Respiration* 2011;82(2):197-200.
16. Loddenkemper R. Thoracoscopy—state of the art. *Eur Respir J* 1998;11(1):213-21.
17. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64(2): 139-43.
18. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, et al. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. *Respiration* 2014;87(4):270-8.
19. Botana-Rial M, Leiro-Fernández V, Represas-Represas C, et al. Thoracic ultrasound-assisted

- selection for pleural biopsy with Abrams needle. *Respir Care* 2013;58(11):1949-54.
20. Koegelenberg C, Groote-Bidlingmaier FV, Bruwer JW, et al. An image-guided diagnostic pathway for undiagnosed pleural exudates. *Eur Respir J* 2013;42(Suppl 57):652.
 21. Koegelenberg CF, Bolliger CT, Theron J, et al. Direct comparison of the diagnostic yield of ultrasound-assisted Abrams and Tru-Cut needle biopsies for pleural tuberculosis. *Thorax* 2010;65(10): 857-62.
 22. Stigt JA, Boers JE, Groen HJ. Analysis of "dry" mesothelioma with ultrasound guided biopsies. *Lung Cancer* 2012;78(3):229-33.
 23. Chang DB, Yang PC, Luh KT, et al. Ultrasound-guided pleural biopsy with Tru-Cut needle. *Chest* 1991;100(5): 1328-33.
 24. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9366):1326-30.
 25. Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous imageguided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001;120(6):1798-802.
 26. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CTscan guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137(6):1362-8.
 27. Davies HE, Lee YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(4): 374-9.
 28. Fysh ETH, Waterer GW, Kendall PA, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest* 2012;142(2):394-400.
 29. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(22):2383-9
 30. Reddy C, Ernst A, Lamb C, Feller-Kopman D. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: a pilot study. *Chest* 2011;139(6): 1419-23.
 31. Feller-Kopman D. Combining Talc Pleurodesis and IPC for Malignant Pleural Effusions. *International Pleural Newsletter*. 2013; 11(1):13-4.
 32. Fysh ET, Tan SK, Read CA, et al. Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2013;68(6):594-6.
 33. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117(1):73-8.
 34. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):32-40.
 35. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):829-38.
 36. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al; Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B; Eastern Cooperative Oncology Group; North Central Cooperative Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127(3): 909-15.
 37. Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000;69(2):369-75.
 38. Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer*

- 1999;86(10):1992-9.
39. Hunt BM, Farivar AS, Vallières E, et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2012;94(4): 1053-9.
 40. Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest* 2013;144(5):1597-602.
 41. Morel A, Mishra E, Medley L, et al. Chemotherapy should not be withheld from patients with an indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion. *Thorax* 2011;66(5):448-9.
 42. Thomas R, Budgeon CA, Kuok YJ, et al. Catheter tract metastasis associated with indwelling pleural catheters. *Chest* 2014;146(3): 557-62.
 43. Janes SM, Rahman NM, Davies RJO, Lee YCG. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters. *Chest* 2007;131(4):1232-4.
 44. Fysh ET, Smith NA, Lee YC. Optimal chest drain size: the rise of the small-bore pleural catheter. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31(6):760-8.
 45. Puri V, Pyrdeck TL, Crabtree TD, et al. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg* 2012;94(2):374-379, discussion 379-80.
 46. Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62(6): 1655-8.
 47. Terra RM, Junqueira JJ, Teixeira LR, et al. Is full postpleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest* 2009;136(2): 361-8.
 48. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995;107(3): 845-52.
 49. Furrer M, Rechsteiner R, Eigenmann V, et al. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12(1):82-7.
 50. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001;120(1):19-25.
 51. Clementsen P, Evald T, Grode G, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998;92(3):593-6.
 52. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002;36(1):77-81.
 53. Lorch DG, Gordon L, Wooten S, et al. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest* 1988;93(3):527-9.
 54. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, Sahn SA. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993;104(6): 1763-6.
 55. Goodman A, Davies CW. Efficacy of short-term versus long-term chest tube drainage following talc slurry pleurodesis in patients with malignant pleural effusions: a randomised trial. *Lung Cancer* 2006;54(1):51-5.
 56. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994;49(1).
 57. Murthy SC, Rice TW. Surgical management of malignant pleural effusions. *Thorac Surg Clin*. 2013;23:43-9.
 58. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, et al. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1544-50.
 59. MacEachern P, Tremblay A. Pleural controversy: pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. *Respirology*. 2011;16:747-54.
 60. Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JA, et al. Malignant pleural effusion in the presence of trapped

- lung. Five-year experience of PleurX tunnelled catheters. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9:961-4.*
61. Light RW. Counterpoint: should thoracoscopic talc pleurodesis be the first choice management for malignant pleural effusion? No. *Chest. 2012;142:17-20*
 62. Hunt BM, Farivar AS, Vallieres E, et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg 2012;94: 1053-9.*
 63. Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:827-32.*

Vena Kava Süperior Sendromu

Meral GÜLHAN
Nalan OGAN

Tanım

Vena kava süperior sendromu (VKSS), kanın vena kava süperior (VKS) yoluyla sağ atriuma boşalmasında obstrüksiyon bulunması nedeniyle gelişen klinik bulgu ve semptomlar grubuna verilen addır.

Anatomi ve Fizyoloji

Vena kava süperior baş, boyun, kollar ve üst toraksın venöz drenajından sorumludur ve kalbe venöz dönüşün üçte birini gerçekleştirir. İnce duvarlı bir damar olduğu için akciğer ve mediastende (özellikle ön-orta mediasteninin orta hat sağında) mevcut lezyonların basısına karşı çok hassastır. Obstrüksiyon VKS'nin kendisinde, VKS'ye boşalan büyük damarlarda ya da VKS'nin atriuma boşaldığı yerde olabilir. Obstrüksiyon dıştan bası nedeniyle oluşabileceği gibi, intravasküler (tümör, trombüs gibi) patolojiler nedeniyle de ortaya çıkabilir. Hangi nedenle olursa olsun VKS'de obstrüksiyon, bu damara drene olan venlerdeki basıncı artırır ve kolateral damarlara doğru ters akıma neden olur. Vena kava süperiorun obstrüksiyonu, özellikle azigos venöz sistem ve vena kava inferiora doğru venöz kolateral dolaşımın gelişmesine yol açar. Vena kava süperiorda akut obstrüksiyon kardiyak 'output'ta geçici kayba neden olur. Ancak saatler içinde, kolateral dolaşımla durum kompanse edilir. Kolateral venler birkaç hafta içinde dilate hale gelir ve vücudun üst yarısında yükselen basınç belirgin düşme gösterir. Bu düşme geçicidir, olay kalıcı hale geldiğinde, zaman içinde tekrar artış gösterir.

Etiyoloji

Eskiden sifiliz ve tüberküloz gibi enfeksiyöz nedenlerle oluşan VKSS etiyojisinde yaklaşık 25 yıldır malign tümörlere daha sık rastlanılmaktadır. İntratorasik maligniteler VKSS'li hastaların %60-85'inden sorumludur. Son yıllarda eskisine göre daha sık kullanılan port kateterleri, kalp pilleri ve implante edilebilen defibrilatör gibi intravasküler cihazlar nedeniyle trombotik komplikasyonlara bağlı (>%30) VKSS'de artış izlenmektedir. Etiyolojik nedenler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Malign nedenli VKSS'li olguların %60'ında malignite daha önce bilinmemekte ve ilk bulguların VKSS'ye bağlı olduğu düşünülmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) VKSS'nin en sık nedenidir. Onu küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) izler. Non-Hodgkin lenfoma nedenli VKSS %10 oranındadır. Malign VKSS'li olguların %95'i akciğer kanseri ve non-Hodgkin lenfoma hastalarından oluşur.

Akciğer Kanseri Vena Kava Süperior Sendromu

Akciğer kanserli olguların tamamına bakıldığında yaklaşık %4 oranında VKSS görülür. Küçük hücreli akciğer kanserlilerde ise, santral ve mediastinal lenf nodu tutulumu daha fazla olduğu için, bu oran %10'un üzerindedir. Tümör sağ üst lob ya da mediastene lokalize olduğunda anatomik yakınlık nedeniyle daha sık VKSS gelişir (%10-15).

Akciğer kanserinde VKSS doğrudan tümör invazyonuna, daha yüksek oranda da lenf nodu basısına bağlıdır. Sendromun ciddiyeti kolateral vasküler sistemin gelişim hızına bağlıdır. Obstrüksiyon yavaş yavaş gelişirse sirkülasyondaki akım değişikliğine adaptasyon oluşur ve klinik bulgular çok belirgin olmaz. Hızlı gelişen hastalarda

Tablo 1: Vena Kava Süperior Sendromunda Etiyolojik Nedenler

Etiyoloji (%60-85)	Etiyoloji (%15-40)
Malign hastalıklar	Benign hastalıklar
KHDAK KHAK Lenfoma Diğer nedenler: Timoma Mediastinal diğer tümörler Metastatik tümörler	Mediastinal fibrozis Tromboz Diğer nedenler: Tüberküloz ve mantar enfeksiyonları Radyasyon fibrozisi Vaskülitler (Behçet hastalığı) Aort anevrizması Silikozis, sarkoidozis
<i>KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri</i>	

venöz kolateraller olayı kompanse etmede yeterli olmaz, klinik bulgular ve semptomlar daha belirgin izlenir.

Semptom ve bulgular obstrüksiyonun distalinde gelişen venöz hipertansiyona bağlıdır. Normalde 2-8 mmHg olan vücut üst yarısı venöz basıncı 10 kat kadar artar (20-40 mmHg). Pelerin şeklinde ödem, boyun ve üst ekstremitte venlerinde dilatasyon, venöz kolateraller ve ciltte hafif siyanotik görünüm tipik fizik bulgulardır. Baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, görme bozukluğu yakınmaları eşlik edebilir. Hızlı gelişen ciddi VKSS'de letarji, senkop, stupor veya koma görülebilir. Nörolojik semptomlar venöz obstrüksiyon sonucu oluşmuş beyin ödemeğine bağlı olabileceği gibi, eşlik eden metastatik hastalığa da bağlı olabilir. Laringeal ödem ve glottiste şişme olabilir ama ona bağlı solunum sıkıntısı çok nadirdir. Solunum sıkıntısı çoğu zaman eşlik eden ekstresek trakea basısına bağlıdır. VKSS'deki semptom ve klinik bulguların görülme sıklığı **Tablo 2'**de yer almaktadır.

Vena kava süperior sendromunun acil durum olduğu ve hızlı müdahale gerektirdiği tartışmalı bir konudur. Doksan çalışmayı, 1986 olguyu kapsayan bir makalede

Tablo 2: Vena Kava Süperior Sendromu Olan Hastalarda Görülen Semptomlar ve Klinik Bulgular

Semptom ve bulgular	%	Kritik durum
Hemodinamik		
Fasiyal ödem	82 (60-100)	Hemodinamik bozulma
Kollarda ödem	46 (14-75)	
Boyun venlerinde dolgunluk	63 (27-86)	
Göğüs venlerinde dolgunluk	53 (38-67)	
Fasiyal plethora	20 (13-23)	
Görme ile ilgili semptomlar	2	
Hipotansiyon		
Respiratuar		
Dispne	54 (23-74)	Larenks ödemi (stridor)
Öksürük	54 (38-70)	
Ses kısıklığı	17	
Stridor	4	
Nörolojik		
Senkop	10 (8-13)	Serebral ödem
Baş ağrısı	9 (6-11)	
Baş dönmesi, sersemlik	6 (2-10)	
Konfüzyon, inme	6	
Diğer		
Yutma güçlüğü		
Siyanoz		

sadece 1 ölüm doğrudan VKSS'ye bağlı (epistaksis aspirasyonu) bulunmuştur. Başka bir çalışmada, hafta sonu acilen ya da hafta içi hastaneye yatırılan vena kava süperior sendromlu hastaların klinik sonuçları karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Vena kava süperior sendromlu hastalarda serebral ödem, epilepsi, solunum sıkıntısı ve hemodinamide bozulma gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonların görülebilmesine karşılık bunlar her zaman doğrudan VKSS'ye bağlı olmayıp, tümörün ilgili organlara invazyonu ile de oluşabilmektedir.

Tanısal Yaklaşım

Çoğu hastada tipik klinik bulgular tanı koymaya yeterlidir. Tanının radyolojiyle doğrulanması gerekmez. Çok nadir olarak konjestif kalp yetmezliği ve Cushing sendromu ile ayırıcı tanı gerekebilir. Önemli olan VKSS tanısı koymak değil, VKSS'nin etiolojisini, malign olgularda ise hücre tipini saptamaktır.

Vena kava süperior sendromu kliniği olan hastada öncelikle iyi bir öykü almak ve ayrıntılı fizik muayene yapmak gerekir. Klinik tablonun ciddiyeti, kullanılacak tanı yöntemini ve acil tedavi gerekip gerekmediğini belirlemede büyük önem taşır. Vena kava süperior sendromunun ciddiyet değerlendirilmesi **Tablo 3**'te verilmiştir.

Grad	Ciddiyet	%	Tanım
0	Asemptomatik	10	Radyolojik bulgu var, klinik bulgu yok
1	Hafif	25	Baş boyunda ödem, siyanoz, platore
2	Orta	50	Fonksiyonel bozukluk eşlik ediyor (yutma güçlüğü, öksürük, boyun ve göz hareketlerinde kısıtlılık, görme bozukluğu vb)
3	Ağır	10	Hafif/orta derecede beyin ödemi (baş ağrısı, baş dönmesi, hafif larenks ödemi, senkop)
4	Yaşamı tehdit edici	5	Ciddi beyin ödemi (konfüzyon), ciddi larenks ödemi (stridor), ciddi hemodinamik sorunlar (tetikleyici faktör olmaksızın senkop, hipotansiyon, böbrek yetmezliği)
5	Fatal	<1	Ölüm

Radyolojik görüntüleme, VKSS tanısı koymaktan çok etiyolojik tanı ve yapılacak tedavi girişimini belirlemek için önem taşır. Konvansiyonel akciğer grafisinde mediastinal kitle görüntüsü ile tanı konabilir; ancak bilgisayarlı tomografi ile torasik anatomi daha ayrıntılı değerlendirme sağlar. Venöz fazda kontrastlı tomografi önerilmektedir. Vena kava süperior kalp, trakea ve diğer yapılarla tümörün ilişkisi, obstrüksiyonun derecesi, trombüs içerip içermediği ve kolateral venöz yollar ayrıntılı değerlendirilebilir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi hücre tanısına yönelik girişimlere yol gösterir. Magnetik rezonans görüntüleme tekniği de tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ama daha uzun sürede sonuç verir ve tomografiye göre daha pahalıdır. İki yöntem de VKS'nin çapını, obstrüksiyonun uzunluğunu belirleyebilir ve endovasküler tedavi planı için temel sağlar. Kontrast venografi stent takılacak ya da operasyon yapılacak hastalarda esas görüntüleme yöntemidir. Vena kava süperior sendromunda obstrüksiyonun yeri, derecesi ve eşlik eden trombozla ilgili en ayrıntılı ve doğru bilgiyi verir.

Vena kava süperior sendromu, Stanford ve arkadaşları tarafından radyolojik olarak derecelendirilmiştir: Tip I: hafif derecede darlık vardır, <%90; Tip II: ciddi darlık vardır, >%90; Tip III: komplet obstrüksiyon vardır fakat kolateral akıma mamarian ve epigastrik venler katılmaz; Tip IV: komplet obstrüksiyon vardır ve kolateral akıma mamarian ve epigastrik venler de katılır.

Biyopsi ve Evreleme

Vena kava süperior sendromunda tedavi altına yatan hastalığa göre farklılık gösterdiği için tedaviye başlamadan önce mutlaka sitopatolojik tanı koymak gerekmektedir. Bronkoskopi ile transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanı oranı yüksektir. Bir çalışmada tanı oranı %96 bulunmuş ve hiçbir majör komplikasyon bildirilmemiştir. Diğer tanı yöntemleri uygun olgularda transtorasik iğne biyopsisi ve mediastinoskopidir.

Vena kava süperior sendromunda mediastinoskopinin güvenilirliği tartışılan bir konudur. Kontrendike olduğunu ileri süren eski çalışmalar vardır. Hemoraji, hematoma, perioperatif respiratuar distres ve enfeksiyon komplikasyonlarından korkular ama bunların oranları korkulduğu kadar yüksek değildir. Mediastinoskopi yapılmış 80 olguluk bir seride, bir hastada mediastinotomi gerektirecek düzeyde olmak üzere, toplam 5 olguda kanama bildirilmiştir. Tanı oranı %100 (50 olguda akciğer kanseri) bulunmuş ve sonuçta mediastinoskopinin güvenilir, basit, etkili bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür.

Konvansiyonel mediastinoskopiyle sınırlı sayıda lenf nodu istasyonu (paratrakeal, pretrakeal, anteriorsubkarinal) örneklenebilmektedir. Video yardımlı yeni mediasti-

noskopik tekniklerle daha iyi görüntü ve daha geniş örnekleme yapılabilir. Görüntüleme yöntemleri eşliğinde biyopsi ve endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde biyopsi daha az riskle uygulanabilecek yöntemlerdir. Son yıllarda kullanımı giderek artan EBUS eşliğinde mediastinal lenf bezlerinden iğne aspirasyon biyopsisiyle, mediastinoskopi ile ulaşılamayan istasyonlardan da örnekleme yapılabilir. Daha az invazif, güvenilir ve doğru tanı oranı yüksek bir yöntemdir. Yirmi VKSS'li olgunun ele alındığı bir çalışmada, sadece iki kişide yeterli doku alındığı halde histopatolojik tanıya gidilememiştir.

Balgam sitolojisi, varsa plevral sıvı sitolojisi ve periferik lenf nodu (supraklaviküler) biyopsisi tanı için kullanılabilir diğer yöntemlerdir. Doksan yedi VKSS'li üzerinde tanı yöntemlerinin ele alındığı bir çalışmada, olguların %73'üne lokal biyopsi, bronkoskopik endobronşiyal biyopsi ve/veya endobronşiyal ultrason eşliğinde biyopsi veya tomografi eşliğinde iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulabilmiş, geri kalanlara (%27'si) servikal mediastinoskopi uygulanmıştır. Mediastinoskopi yapılan bütün hastalara histopatolojik tanı konulabilmiş, sadece birinde cerrahi gerektirmeyecek minör kanama dışında komplikasyon görülmemiştir.

Yeni yayınlanan bir çalışmada olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş ve histopatolojik tanı için kullanılan yöntemler fiberoptik bronkoskopi %65.7, transtorasik biyopsi %17.1, videotorakoskopi %8.6, mediastinoskopi %5.7, periferik lenf nodu eksizyonu %2.9 oranında bulunmuştur.

Tedavi Yaklaşımı

Vena kava süperior sendromlu hastalarda, semptomların palyasyonu ve altta yatan hastalığın tedavisi olmak üzere iki tedavi amacı vardır. Altta yatan hastalığın tedavisi için etiyolojik tanı gerekir. Bu tanı konulana kadar konservatif tedavi başlanır. Konservatif tedavide istirahat, başın elevasyonu, dengeli sıvı alımı ve oksijen desteği önemlidir. Genellikle diüretik ve kortikosteroidlerin de palyasyon sağlama amacıyla uygulanmasına karşılık etkililiklerini destekleyen yeterli veri yoktur. Diüretiklerin güvenilirlikleri iyi olduğu ve genellikle iyi tolere edildikleri için, obstrüksiyonun distalindeki venöz basıncı düşürdükleri konusunda kesin bilgi bulunmamasına karşın kullanımları önerilmektedir. Kortikosteroidler ise yan etkileri yüksek olduğu için, steroide duyarlı tümörü olanlarda ve eksternal radyoterapi başlanan hastalarda önerilmektedir.

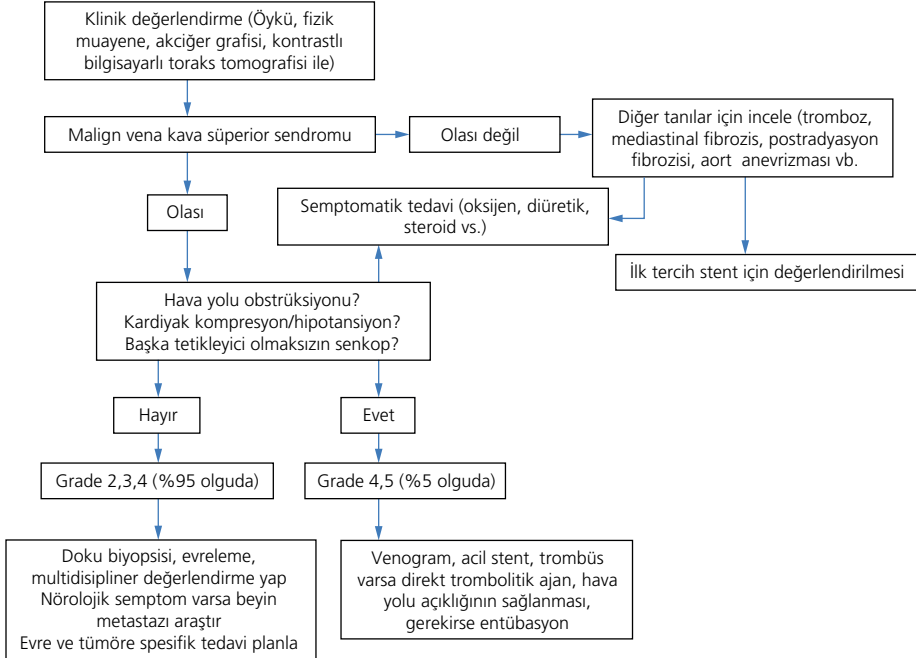
Spesifik tedavi yaklaşımında klinik tablonun ciddiyeti büyük önem taşır. Ciddiyet derecesi grad 4, yani yaşamı tehdit edici boyutta olanlar (hava yolu obstrüksiyonu, kardiyak kompresyon, hipotansiyon veya senkop varlığı) venografi çekilerek acil stent uygulaması için değerlendirilmelidir. Tromboz varlığında direkt trombolitik

tedavi de uygulanmalıdır. Erken multidisipliner değerlendirme, tedavi sonuçlarını olumlu etkiler. Sorunu olan olgularda hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Nörolojik semptom varlığında VKSS ağırlığı değerlendirmesinde hata yapmamak açısından beyin metastazını ekarte etmek gerekir. Bunun için kraniyal magnetik rezonans görüntüleme önerilmektedir.

Grad 1-3 olan olgularda ise, spesifik tedavi öncesi doku tanısı ve evreleme için gerekli işlemler yapılmalıdır. Histopatolojik tanı sonrası hızla nedene yönelik tedavilere başlanmalıdır. Vena kava süperior sendromlu hastalarda uygun tanı ve tedavi yaklaşımı algoritması **Şekil 1**'de verilmiştir. Konservatif tedavi yöntemleri dışında bu algoritma doğrultusunda uygulanabilecekler cerrahi tedavi, kemoterapi/radyoterapi ve endovasküler tedavilerdir.

Cerrahi Tedavi

Vena kava süperior sendromluların tedavisinde kısıtlı yeri vardır. Akut ya da tekrarlayan oklüzyon, ciddi semptomlar, venöz kolaterallerde tromboz olması durumunda düşünülebilir. Cerrahi kararı verilirken altta yatan hastalık, genel sağlık durumu,



Şekil 1: Vena kava süperior sendromu olan hastaya klinik yaklaşım algoritması.

cerrahi girişimin riski, yaşam beklentisi ve etkilenen venin anatomisi göz önünde tutulmalıdır. Cerrahi çoğu hastada hızlı ve kalıcı rahatlık sağlar. Gelişmiş anestezi ve perioperatif monitörizasyon sayesinde seçilmiş olgularda güvenilir yöntemdir. Cerrahi tedavi olarak baypas veya tümörün vena kava süperior ile birlikte rezeksiyonu, ardından graft ile rekonstrüksiyon yapılabilir. Cerrahi tedavi öncesi venografi çekilmelidir. Kolaterallerin durumu, oklüzyonun başladığı düzey ve intraluminal trombüs varlığı önemlidir. Olguların yaklaşık %20'sinde trombüs de vardır ve bunlara cerrahi ile birlikte trombektomi de yapılmalıdır. Yaygın trombüs varlığında (innominate, subklavian, juguler venlerde) baypas uygun değildir. Rezeksiyon cerrahisi, evre IIIA ve IIIB seçilmiş uygun olgularda neoadjuvan tedavi sonrası ya da adjuvan kemoterapi/kemoradyoterapiyi de içeren multimodel tedavinin bir parçası olarak yapılabilir.

Kemoterapi/Radyoterapi

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda kemoterapiye yanıt oranlarındaki yükseklik nedeniyle öncelikle kemoterapi tercih edilmelidir. Kemoterapide etoposid ve platin kombinasyonu en sık kullanılan rejimdir. Kısa sürede (1 hafta içinde) semptomatik düzelme gözlenir. KHDAK'li hastalarda ise radyoterapi daha önceliklidir. Bu hastalarda daha geç semptomatik düzelme gözlenir.

F. Würschmidt ve arkadaşlarının çalışmasında, 408 sınırlı evre KHAK olgunun 43'ünde (%11) VKSS saptanmış ve ardışık kemoterapi-radyoterapi uygulanmıştır. Sonrasında tam yanıt elde edilenlere kraniyal radyoterapi uygulanmış, sağkalım VKSS'lilerde 16 ay, diğerlerinde 13,7 ay bulunmuştur. Vena kava süperior sendromunun prognozu kötü etkilemediği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle küratif amaçlı tedavi uygulanması önerilmiştir. Başka bir çalışmada 87'si VKSS'li 724 KHAK tanılı olguda, VKSS olan ile olmayanların sağkalım süreleri arasında fark bulunmamıştır (40 hafta-42 hafta).

Vena kava süperior sendromlu ve KHAK'li 76 olguda kemoterapi ile %93, radyoterapi ile %94 yanıt elde edilmiş, %30 nüks saptanmıştır. Kemoterapiye radyoterapi eklenmesi nüksü azaltmıştır. Bir başka çalışmada, 57 KHAK'li hastaya eşzamanlı olarak kemoradyoterapi uygulanmış, yüksek ile düşük doz radyoterapi karşılaştırılmıştır. Eşzamanlı kemoradyoterapi ile olguların tamamında yanıt (tam ya da parsiyel) alınmış, %87,7'sinde 2-10 gün içinde semptomatik düzelme sağlanmıştır. İki yıllık kontrol oranlarında yüksek ile düşük doz radyoterapi arasında fark görülmeyen hastaların, 2 yıl sağkalım ve medyan sağkalım sürelerine bakıldığında, yüksek doz radyoterapi ile daha düşük olduğu saptanmıştır (2 yıl sağkalım %11,6'ya %33, ortalama sağkalım 15'e 18,7 ay). Grad 3/4 nötropeni ve özofajit oranları, yüksek doz alan olgularda daha yüksek (nötropeni %84,6'ya %67,7, özofajit %30,8'e %19,4), dört kürden daha az kemoterapi uygulanan hasta oranı ise yüksek doz grubunda daha düşük bulunmuştur. Vena kava süperior sendromu olan, sınırlı evrede olgu-

larda eşzamanlı kemoradyoterapinin tolere edilebilir bir yöntem olduğu, düşük doz radyoterapinin tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Vena kava süperior sendromu ile ilgili olarak sadece KHDAK'li olgular ile yapılmış çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda yanıt oranı %46-70 arasında olup, yanıtın oluşma süresi 3 gün-3 hafta arasındadır. Radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile ilgili çalışma yetersizdir. Lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda kemoradyoterapi tek başına radyoterapiden daha etkili olduğu için, tolere edebilecek seçilmiş hastalarda radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi uygun bir tedavi yaklaşımıdır. Erlotinib gibi hedefe yönelik ilaçların tedavide kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamasına karşılık kullanılan ve başarı elde edilen olgular vardır.

Endovasküler stent uygulaması

Vena kava süperior sendromlu hastaların tedavisi çoğu zaman küratif amaçlı değildir ve palyasyon sağlamak birincil amacı oluşturur. Tedavi seçeneklerinden cerrahi yaklaşımlar oldukça invaziftir, her hasta için uygun değildir. Diğer tedavi seçenekleri olan kemoterapiye veya radyoterapiye de her hasta uygun olmayabilir. Uygun olup bu tedavileri almış olanların bazılarında da ya yanıt alınmayabilir ya da nüks gelişebilir. Radyoterapi ilk günlerde yol açtığı enflamasyon nedeniyle semptomlarda artışa neden olabilir. Bu nedenle önemli bir palyatif tedavi seçeneği endovasküler stent uygulamalarıdır. Stentler hızlı etkileri ve düşük komplikasyon oranları ile palyasyon için tek başına veya radyoterapi/kemoterapi ile kombine halde uygulanabilir ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme sağlarlar.

Vena kava süperior sendromunda endovasküler stent uygulamasının teknik başarısının %100, klinik başarısının ise %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Çoğu olguda tek taraflı stent uygulaması yeterlidir ama bazı durumlarda VKS ve her iki brakiosefalik vene uygulamak gerekir. Vena kava süperior sendromundaki stent uygulamalarında komplikasyon genellikle %10'un altındadır (<%4-%28). Düşük komplikasyon oranlarına rağmen perikardiyal tamponad, pulmoner emboli, sağ kalp ve pulmoner vasküler yapılar migrasyon gibi önemli komplikasyonlar nedeniyle işlem bazı hastalarda fatal seyredebilmektedir. Kanama ve stent içinde trombus oluşumu gözlenebilir. Erken trombus %8-20, geç trombus (1 ay sonra) %5-45 olguda ortaya çıkar. İşlem sonrası antikoagülan tedavi önerilmektedir ama etkililiği, dozu ve uygulama süresi konusunda fikir birliği yoktur. Trombus oluşumu gibi komplikasyonlar özellikle çift taraflı uygulamalarda daha fazladır.

Eski uygulamaların daha çok kaplı olmayan stentlerle yapılmasına karşılık son yıllarda kaplı stentlerle yapılmış çalışmalar mevcuttur. Tek taraflı kaplı stentle yapılan bir çalışmada, stent açıklığının daha uzun sürmesi amaçlanmış, 40 olguda %10 oklüzyon gelişmiş, 1, 3, 6, 12 aylık açıklıklar sırasıyla %95, %92, %86 ve %86 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Kaplı stentlerde sorun stentin yer değiştirme riskidir.

Araştırmacılar bunu önlemek için %10-15 oranında büyük stent seçtiklerini ve hiçbir hastada migrasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Endovasküler stentler floroskopi eşliğinde uygulanır. Hasta işlem öncesinde vena kava grafi ile değerlendirilmelidir. Trombolitik tedavi ve darlık fazlaysa balon dilatasyon uygulanması gerekebilir. Uygun darlık, uzunluk ve yapıda stent yerleştirilmelidir. İşlem bitiminde vena kava süperiorun açıklığını kontrol etmek için yeniden venografi yapılır.

Sonuç olarak, VKSS klinik olarak dramatik bir tablo olsa da nadiren acil müdahale gerektirir. Çoğu olgu maligniteye bağlıdır. Biyopsiyle doku tanısı, tanı ve doğru tedavi yaklaşımını belirlemede önemlidir. Hemodinamisi bozulmuş ve larenks ödemi, konfüzyonu veya koma durumu olan, hayati risk taşıyanlar dışında, acil girişimden önce biyopsi sonucu beklenmelidir. Acil müdahale gereken ciddi olgularda stent ilk seçenek olmalıdır. Hızlı ve uzun süreli palyasyon sağladıkları için son 20 yıl içinde kullanımları artmıştır. Bu yöntemde sağlanan gelişmeler nedeniyle, eskisi gibi direkt radyoterapi uygulaması oldukça azalmıştır. Tedavi tümörün hücre tipine ve evresine göre planlanmalı, sınırlı evre KHAK'lilerde yapılabilirse kemoradyoterapi ve sonrasında profilaktik kraniyal radyoterapi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl): 455-97.
2. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *RespirCare* 2011; 56(5): 653-666.
3. Parish JM, Marschke RF, Dines DE, Lee RE. Etiological considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo ClinProc* 1981;56(7): 407-413.
4. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981;70(6):1169- 1174.
5. Hohloch K, Bertram N, Trümper L, et al. Superior vena cava syndrome caused by a malignant tumor: a retrospective single-center analysis of 124 cases. *J CancerResClinOncol* 2014;140(12):2129-2134.
6. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. *Imaging with multi-detector row CT. Eur J Radiol* 2006; 59:93-103.
7. Stanford W, Doty DB. The role of venography surgery in the management of patients with superior vena cava obstruction. *AnnThoracSurg*1986;41(2):158-163.
8. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008; 3(8): 811-814.
9. Alpaly L, Lacin T, Kosar A, et al. Diagnostic algorithm in patients with superior vena cava syndrome and efficacy of cervical mediastinoscopy. *Acta Chir Belg* 2014;114(5):309-312.
10. Zhou ZL, Zhao H, Li Y, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration in superior vena cava syndrome. *ChinMed J (Engl)* 2013;126(23):4453-4456.

11. Mineo TC, Ambrogi V, Nofroni I, Pistolesse C. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients. *AnnThoracSurg* 1999;68(1):223-226.
12. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastino scopic lymphadenectomy (VAMLA)–a method for systematic mediastinal lymph node dissection. *Eur J CardiothoracSurg* 2003;24(2):192-195.
13. Sanches I, Fernandes L, Santos CL, et al. Superior vena cava syndrome in lung cancer: Analysis of eight years in a central hospital. *Chest* 2014; 145 (meeting abstracts): 3227.
14. Porte H, Metois D, Finzi L, et al. Superior vena cava syndrome of malignant origin. Which surgical procedure fo rwhich diagnosis? *Eur J CardiothoracSurg* 2000; 17: 384-8.
15. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol* 2002;14(5): 338-351.
16. Egelmeers A, Goor C, vanMeerbeek J, et al. Palliative effectiveness of radiationtherapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *BullCancerRadither* 1996; 83: 153-7.
17. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with or without superior vena cava syndrome: A multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:77-82.
18. Urban T, Lebeau B, Chastang C, et al. Superior vena cava syndrome in small cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153:384-387.
19. Chan RH, Dar AR, Yu E, et al. Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(3):513-520
20. Wang ZB, Ning FL, Wang XL, et al. Radiationdose is associated with prognosis of small cell lung cancer with superior vena cava syndrome. *Int J ClinExpMed* 2015; 15(3):4263-4268.
21. Wang J, Liang J, Wang W, et al. Malignant thrombosis of the superior vena cava caused by non-small-cell lung cancer treated with radiation and erlotinib: a case with complete and prolonged response over 3 years. *OncoTargetsTher* 2013;1(6):749-753.
22. Cho Y, Gwon D, Ko GY, et al. Covered stent placement for the treatment of malignant superior vena cava syndrome: is unilateral covered stenting safe and effective? *Korean J Radiol* 2014;15(1):87-94.
23. Andersen PE, Duvnjak S. Palliative treatment of superior vena cava syndrome with nitinol stents. *Int J Angiol* 2014;23(4):255-62.
24. Warner P, Uberoi R. Superior vena cava stenting in the 21st century. *PostgradMed J* 2013;89(1050):224-30.

BÖLÜM 3

UZAK METASTAZLARA BAĞLI
GELİŞEN KLİNİK SORUNLARA
YAKLAŞIM

Beyin Metastazlarına Yaklaşımında Radyoterapi ve Radyo Cerrahi

Şükran ÜLGER

Akciğer kanseri beyin metastazının en sık görüldüğü kanser türüdür (1). Beyin metastazı olan bütün hastalarda tedavi yaklaşımı, primer tanıdan bağımsız olarak benzerdir. Tüm beyin radyoterapisi (TBRT) hem uzun yıllardır kullanılan eski bir tedavi yöntemidir hem de hâlâ beyin metastazında standart tedavi olarak önerilmektedir. Konvansiyonel TBRT'nin yanı sıra, gelişen teknolojiye paralel olarak tasarlanan radyocerrahi yöntemleri de beyin metastazlarının tedavisinde bazı durumlarda kullanılabilir.

Beyin metastazı tanısı konulan hastada ilk yaklaşım peritümöral ödem ve nörolojik bulgular için kortikosteroid tedavisi olmalıdır. Genel yaklaşım 10 mg deksametazon IV/oral bolus ile başlayıp günlük 12-24 mg aralığında devam edilmesidir. Daha sonra klinik duruma göre doz kademeli olarak azaltılabilir. Hastada ödem ve nörolojik bulgu yoksa kortikosteroid tedavisi klinik bulgu gelişene kadar bekletilir (2-4).

Tüm Beyin Radyoterapisi

Beyin metastazı tanısı konulan hastalarda TBRT erken dönemde uygulanmalıdır. Tüm beyin radyoterapisi nedeniyle kemoterapide gecikmek hasta sağkalımını olumsuz etkiler, çünkü beyinde progresyonun hastanın ölümüne neden olma olasılığı çok yüksektir. Tüm beyin radyoterapisiyle nörolojik bulguların anlamlı ölçüde düzeldiği ve tedavi morbiditesinin düşük oranda olduğu gösterilmiştir (5).

Tüm beyin radyoterapisiyle %64-%85 oranında semptom düzelmesi ve medyan sağkalımda 3-6 ay arasında uzama sağlandığı gösterilmiştir (3). Ancak TBRT’de doz ve fraksinasyon konusunda net bir ortak görüş bulunmamaktadır. Doz ve fraksinasyon konusunda yapılan dokuz randomize çalışmada, farklı şemalar arasındaki medyan sağkalımda fark bulunmamıştır. **Tablo 1**’de doz ve fraksinasyonun karşılaştırıldığı üç randomize çalışma örnek olarak gösterilmektedir (6-8).

Yakın dönemde yapılan çalışma ve metaanalizlerde de kısa süreli tedaviler ile uzun süreli tedaviler arasında sağkalım farkı olmadığı anlaşılmıştır (4,9,10). Bu konuyu irdeleyen çeşitli çalışmalar ışığında, hastalarda yüksek fraksiyon dozuna bağlı geç radyasyon toksisitesini de artırmamak adına genel yaklaşım 10x3 Gy olarak kabul edilmektedir. Uzun yaşam beklenmeyen ve performansı kötü olan hastalarda kısa süreli tedavi şemaları uygun yaklaşım olacaktır.

Beyin metastazlarının palyatif yaklaşımında her ne kadar TBRT standart tedavi olarak kabul edilse de, sadece TBRT alan hastaların yarısı beyin progresyonu nedeniyle ölmektedir. Özellikle uzun yaşam beklentisi olan, genç ve iyi performanslı olan hastalarda lokal kontrolün ve sağkalımın artırılması için farklı tedavi seçenekleri çalışmalarda araştırılmıştır ve günümüzde de ileri teknolojiye paralel olarak gelişen yeni radyoterapi tekniklerinin etkililiği incelenmektedir.

Beyin metastazı tanısı alan hastalarda tedavi seçimini yaparken bazı önemli prognostik faktörler dikkate alınmalıdır. Bu faktörler genel olarak yaş, performans durumu ve beyin dışında hastalığın yayılımıdır. Beyin metastazında prognostik grupların belirlenmesi ilk kez Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından, TBRT

Tablo 1: Tüm Beyin Radyoterapisi, Farklı Doz-Fraksinasyon Şemalarını Karşılaştıran Üç Randomize Çalışma

Çalışma/yazar	Fraksiyon/Doz	Hasta Sayısı	Medyan Sağkalım	P değeri
1-Borgelt ve ark. (RTOG) (1980) [6]	10X3 Gy	233	21 hafta	Anlamli değil
	15x2 Gy	217	18 hafta	
	15x2.7 Gy	233	18 hafta	
	20x2 Gy	227	16 hafta	
2-Haie-Meder ve ark. (1993) [7]	10x2.5 Gy	110	4.2 ay	Anlamli değil
	6x6 Gy (3x6 Gy, 1 ay sonra 3x6 Gy)	106	5.3 ay	
3-Murray ve ark. (RTOG) (1996) [8]	10x3 Gy	213	4.5 ay	Anlamli değil
	34x1.6(2xgün)	216	4.5 ay	

farklı doz fraksinasyon şemaları ve radyoduyarlaştırıcı kullanımını araştıran üç RTOG çalışmasına alınan 1200 hastanın geriye dönük olarak, prognostik faktörler açısından analizi ile elde edilmiştir. Bu analiz sonucunda hastalar RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) olarak adlandırılan ve hastaların sağkalımına göre belirlenen üç prognostik gruba ayrılmıştır: RPA grup I, II ve III (11).

RPA Grup I (medyan sağkalım, 7,1 ay), 65 yaş altı, Karnofsky Performans Durumu (KPS) en düşük 70 olan ve beyin dışı organ metastazı bulunmayan hastalar,

Grup II (medyan sağkalım, 4,2 ay), RPA grup I ve grup III'e dahil olmayan bütün hastalar,

Grup III (medyan sağkalım, 2,3 ay), KPS 70'ten az olan hastalardır (11).

RTOG RPA gruplamasına göre tedavi önerileri grup I, cerrahi veya SRC+TBRT; grup II, TBRT+/-SRC; grup III, TBRT, genel bir tedavi yaklaşımı şeklinde olmakla birlikte, günümüzde daha ayrıntılı tedavi yaklaşımları ve daha ayrıntılı prognostik gruplama çalışmaları yapılmakta ve önerilmektedir. Yaş, performans durumu ve beyin dışı hastalık yayılımı dışında, beyin içi tümöre bağlı faktörlerin (sayısı, boyutu, primer tümörün tipi) ve beyin dışı organ tutulum sayısının da prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca tedavi yaklaşımında tedavi seçeneklerinin varlığı da (cerrahi ve radyocerrahi seçenekleri) etkili olabilmektedir (13).

İlk kez 2008 yılında yayınlanan, beş randomize RTOG çalışmasının toplam 1960 hastası üzerinden oluşturulan GPA (Graded Prognostic Assessment) yaş, KPS, beyin dışı hastalık ve onların yanı sıra beyin içi metastaz sayısı da eklenerek oluşturulmuştur (14). Son dönemde primer hastalığa spesifik GPA konusunda çalışmalar yapılmaktadır (15).

Bu konuda yapılan bütün çalışmalar, metaanalizler ve tedavi rehberleri ışığında beyin metastazlı hastalar öncelikle, prognostik bakımdan iyi (beklenen sağkalım 3 ay ve üzerinde) ve kötü (beklenen sağkalım 3 ayın altında) olarak gruplara ayrılmalıdır. Bu gruplama da hem RPA hem de GPA kullanılması önerilen prognostik indekslerdir. Kötü prognostik grupta olan hastalarda beyin içi metastaz sayısına bakılmaksızın TBRT ya da palyatif bakım önerilmektedir. İyi prognostik grup ise, tek ve çoklu olmak üzere iki ana başlıkta belirlenmiştir (13). Tek beyin metastazı olan hastalarda TBRT cerrahi ya da stereotaktik radyocerrahi (SRC) ile kombine edilebilmektedir (16, 17). Tek ve 3-4 cm'den küçük lezyonu olan hastalarda sadece SRC kullanılabilir (13). Tek metastatik lezyona SRC sonrası TBRT eklenmesi sağkalımı etkilememekte ancak hem lokalde hem de tüm beyinde hastalık kontrolünü artırmaktadır (18, 19). Birden çok metastazı olan iyi prognostik hastalarda, tümörlerin sayısına ve boyutuna göre sadece TBRT, TBRT+SRC ya da sadece SRC de önerilebilmektedir (13).

Hemen hemen her prognostik grup için önerilen ve genel olarak beyin metastazlarının standart tedavisi olarak yerini koruyan TBRT'de, tedaviye bağlı geç dönem yan etki olan kognitif fonksiyon kaybını önlemeye yönelik çalışmalar da yapılmakta-

dır. Hipokampusun korunarak TBRT yapılmasının beyin içi lokal kontrolü etkilemediği ve 4 aylık hafızanın daha iyi olduğu belirtilmiştir (20). Bu konudaki çalışmalar sürmektedir ve hastaların uzun dönemli izlemleri tedavinin güvenilirliği ile etkililiğini belirleyecektir (21).

Stereotaktik Radyocerrahi

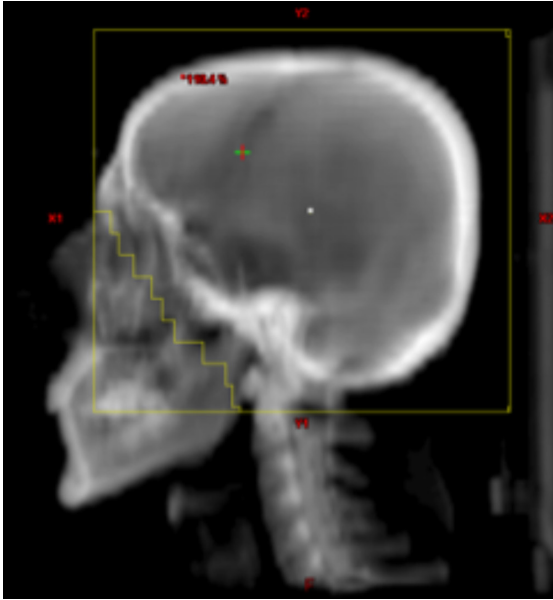
Stereotaktik radyocerrahi, tek ya da en fazla 5 fraksiyonda yüksek doz RT'nin beyindeki bir ya da daha fazla odağa birkaç milimetre emniyet aralığıyla uygulandığı, özellikle bazı durumlarda konvansiyonel RT'ye iyi bir alternatif RT tekniğidir. Radyocerrahi lineer akseleratör tabanlı SRC cihazı, kobalt içeren *gamma knife* ve *cyber knife* cihazlarıyla uygulanır (22).

Tüm beyin radyoterapisi sonrası SRC ek doz uygulaması ile ilgili üç randomize çalışma ve en büyük randomize çalışmanın 2014 yılı ikinci analiz sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan ikisinde, TBRT'den sonra SRC eklenmesinin sağkalıma katkısı olmadığı ancak lokal kontrolde anlamlı katkı sağladığı belirtilmiştir (23, 24).

Stereotaktik radyocerrahi ek doz konusunda ilk kez 2004 yılında yayınlanan ve 10 yıl sonra ikinci analiz sonuçları verilen RTOG 95-08, hem en büyük hasta sayısına sahiptir hem de bu konudaki çok merkezli tek randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada büyük kısmını akciğer kanserine bağlı beyin metastazlarının oluşturduğu 1-3 beyin metastazı ve KPS >70 olan erişkin hastalarda TBRT'den 1 hafta sonra SRC 15-24 Gy ek doz olarak uygulanmıştır. Bu çalışmanın hem ilk analizinde hem de GPA'ya göre yapılan ikinci analizinde, SRC eklenmesinin, genel hasta grubunun sağkalımına herhangi bir katkısı olmadığı bulunmuştur (**Tablo 2**). Ancak ilk analizde, alt grup analizlerinde RPA grup I olan hasta grubunda (TBRT grubunda 9,6 ay, TBRT+SRC grubunda 11,6 ay, $p=0,05$) ve tek beyin metastazı olan hastalarda

Tablo 2: RTOG 95-08 Çalışması, Bütün Hasta Gruplarının Lokal Kontrol ve Genel Sağkalım Oranları

Çalışma	Gruplar	Lokal kontrol (1 yıllık)	Genel sağkalım
RTOG 95-08 (2004) [25]	TBRT+SRC	%82	5,7 ay
	TBRT	%71	6,5 ay
	P değeri	P=0,01	Anlamlı değil
RTOG 95-08 (2014) [15]	TBRT+SRC		5,7 ay
	TBRT		5,8 ay
	P değeri		Anlamlı değil



Resim 1: Tüm beyin RT alanı

(TBRT grubunda 4,9 ay, TBRT + SRC grubunda 6,5 ay, $p=0,04$) SRC eklenmesinin sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir (25). İkinci analizde de, yine benzer biçimde, yüksek GPA'ya sahip olanlarda metastaz sayısından bağımsız olarak sağkalım katkısı gösterilmiştir (TBRT grubunda 10,3 ay, TBRT+SRC grubunda 21 ay, $p=0,05$) (15).

Stereotaktik radyocerrahi, noninvazif bir yöntem olması ve cerrahi ile benzer lokal kontrol oranları göstermesi bakımından beyin metastazında hem tek başına kullanımda hem de kombine kullanımda önemli bir yere sahiptir. İyi prognostik hasta grubundaki 1-3 metastazlı hastalarda kombine halde ya da tek başına, küçük tek lezyonu olanlarda ise tek tedavi modalitesi olarak önerilebilmektedir. Ancak özellikle TBRT uygulanmayan hasta grubunda yakın takibin önemi vurgulanmaktadır (13,19).

KAYNAKLAR

1. Posner JB. Brain metastases:1995. A briefreview. *J Neurooncol* 1996;27:287-93.
2. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80.
3. T sao MN, L loyd N, Wong RKS, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Syst Rev*2006;19:3:CD003869.

4. T sao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18:4:CD003869.
5. Posner JB. Management of central nervous system metastases. *Semin Oncol* 1977;4: 81-91.
6. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(1):1-9.
7. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Lagrange JL, et al. Laplanche A, Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26(2):111-6.
8. Murray KJ, Scott C, Greenberg H, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus Standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:571-4.
9. Rades D, Schild SE, Lohynska R, et al. Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer* 2007;110(5):1077-82.
10. Rades D, Evers JN, Veninga T, et al. Shorter-course whole-brain radiotherapy for brain metastases in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):469-73.
11. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
12. Gerdan L, Segedin B, Nagy V, et al. Brain metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC): prognostic importance of the number of involved extracranial organs. *Strahlenther Onkol* 2014;190(1):64-7.
13. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiat Oncol* 2012;2: 210-25.
14. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Feb 1;70(2):510-14.
15. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(3):526-31.
16. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:9:CD006121.
17. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD003292.
18. Lim LC, Rosenthal MA, Maartens N, Ryan G. Management of brain metastases. *Intern Med J* 2004;34: 270-8.
19. Soon YY, Tham IW, Lim KH, et al. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:3:CD009454.
20. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810-6.
21. Oehlke O, Wucherpennig D, Fels F, et al. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and

- dose escalation on multiple brain metastases: Local tumour control and survival. Strahlenther Onkol 2015 Jan 16. (Epubahead of print)*
22. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):37-46.
 23. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):427-34.
 24. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knifera diosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:114.
 25. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665-72.

Kemik Metastazı ve Spinal Kord Basısına Yaklaşım

Serdar ÖZKÖK

Kemik Metastazlarına Yaklaşım

İleri evre akciğer kanserlerinde kemik metastazı görülme sıklığı %30-40 olup otopsi serilerinde bu oranlar %50'nin üzerine çıkmaktadır (1-7). En çok tutulan kemikler vertebra, pelvis ile femurdur; kafatası ve distal ekstremiteler ise daha az oranlarda tutulur. Kemik metastazlı olguların %50'sinden fazlasına radyoterapi (RT) gerekmektedir (5,8-10).

Akciğer kanserlerinin kemik metastazları nadiren asemptomatiktir (%2,3), hastaların büyük kısmı kemik metastazı semptomlarıyla başvurur. Olguların %80'inde başvuru ya da hastalık sırasında tedavi gerektirecek ağrı yakınması görülür (9,12,13). Bu ağrıların en sık rastlanılan nedeni, periosteal enflamasyon ve periost bütünlüğünün bozulmasıdır. Kemik metastazlarının iskelet sisteminde oluşturduğu morbiditeyle yaşam kalitesi bozulur, sağkalım süresi kısalmır (6).

Patolojik fraktür hasta için ciddi ve rahatsızlık verici bir semptomdur. Özellikle ağırlık taşımaları nedeniyle femur ve vertebralarda ortaya çıkabilir. Vertebra çökmesi sonrası spinal kord basısı ardından parezi ve plejiler olabilir. Metastaz sonrası oluşan patolojik fraktürlerde antikanser tedavisiz iyileşme sağlanamaz (9).

İskeletle ilişkili olay (*skeletal-related event*, SRE), kemik metastazlarının oluşturduğu yan etki verilerinin toplanması ve klinik çalışmalarda bir sonlanım noktası kullanılması amacıyla tanımlanmıştır. Patolojik fraktürde cerrahi gereksinimi, radyoterapi gereksinimi, spinal kord basısı oluşumu ve hiperkalsemi ile SRE bileşenleri söz konusudur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların %30-40'ında kemik

metastazı görülmekte ve bunların yarısından fazlasında SRE olmaktadır (3,8). Sun ve arkadaşları, 273 KHDAK tanılı olgunun retrospektif değerlendirmesinde SRE oranını %62,6 olarak bildirmişler, SRE nedeninin %73,9 oranında RT gereksinimi, %6 oranında spinal kord basısı (SKB) olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca sigara kullanımının, tedavide tirozin kinaz inhibitörünün kullanılmamasının, adenokarsinom dışı histoloji olmasının ve kötü performans varlığının SRE'yi olumsuz etkileyen faktörler olduğunu saptamışlardır. Bifosfonat kullanılmasının SRE oluşmasını önlediği gösterilmiştir (4). Kemoterapi (KT) uygulanan kemik metastazlı KHDAK'li olgularda SRE risk faktörleri erkek cinsiyeti, düşük ECOG performansı ve 2'nin üzerinde metastatik kemik bölgesinin varlığı olarak bildirilmiştir (9).

Akciğer kanserlilerde kemik metastazı gelişiminin sağkalımı etkileyen kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (6).

Tedavi

Kemik metastazlarının tedavisinde en önemli adım ağrının giderilmesidir. Orta derecede ağrılarda nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, daha şiddetli ağrılarda ise narkotik analjezikler tedaviye eklenebilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar ve nöroleptikler ağrının kontrolü amacıyla narkotik analjeziklerle kombine edilebilir (13). Ağrı yakınmalarının multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereklidir. Gereken olgularda analjezikler dışında lokal RT ve/veya cerrahi ve/veya KT uygulanmalıdır (9).

Radyoterapi

Ağrılı kemik metastazlarının palyasyonunda, stabilize edilmiş fraktürlerin müdahale sonrası tedavisinde, vespinal kord basısının önlenmesi ile tedavisinde RT en etkili tedavi yöntemidir (14). Eksternal RT ile tedavi başlangıcından 48 saat sonra genellikle semptomatik yanıt alınır (15). Tarama amaçlı yapılan sintigrafi ve sonrasındaki radyolojik görüntülemelerde saptanan litik alanlarda fraktür riski mevcutsa, hastaların yakınması olmasa bile RT yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinde uygulanan palyatif RT fraksiyonu ve total doz uygulamaları arasında büyük farklılıklar vardır. Literatürde tek fraksiyon (genellikle 8 Gy) uygulamalarının yanı sıra 5-10 fraksiyonda 20-30 Gy uygulamaları, hatta 50 Gy gibi küratif uygulamalar mevcuttur (14). Ağrının nöropatik bileşeni olduğunda uzun süreli RT uygulanması tercih edilmelidir (16). Çalışmalarda kullanılan değerlendirme kriterlerinde büyük farklılıklar olmasına karşılık ağrı yanıtı oranları %65-100 arasında değişmektedir (17,18).

"Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) 97-14 çalışması, RT fraksiyonasyonu konusunda yapılmış en önemli çalışmalardandır (19). Tek fraksiyonda 8 Gy uygu-

lanan 455 olgu ile 10 fraksiyonda 30 Gy uygulanan 443 olgunun tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki hastalar akciğer kanseri dışında, meme ve prostat kanserlilerden oluşmaktadır. Derece 2-4 yan etki oranları 30 Gy kolunda daha sık (%17'ye karşılık %10, $p:0,002$) görülmekle birlikte, geç yan etki oranları iki kolda aynıdır (%4). Yanıt oranı bütün olgularda %66, tam veya kısmi yanıt oranları 8 Gy kolunda sırasıyla %15 ve %50, 30 Gy kolunda ise sırasıyla %18 ve %48'dir ($p:0,6$). Patolojik fraktür oranları %5'e karşılık %4 olarak bildirilmiştir. Tekrar RT gereksinimi 8 Gy kolunda daha yüksek oranda olup (%18'e karşılık %9, $p<0,001$), tek fraksiyon uygulamalarının daha ekonomik olduğu bildirilmiştir (20).

Radyoterapi fraksiyon uygulamalarının yapıldığı randomize çalışmaların değerlendirildiği metaanalizlerde kısa süreli uygulamalarda elde edilen yanıt oranlarının çoklu fraksiyon uygulamalarına benzediği ve tek fraksiyon uygulamalarının daha ekonomik olduğu gösterilmiştir (17,21-22).

Kısa süreli RT uygulama sonuçlarının uzun süreli RT uygulama sonuçlarına benzer olmasına karşın, birçok merkezde düşük oranlarda kullanılmakta genellikle düşük performanslı olgular, tedaviye uzun süre gelemeyecek olgular kısa süreli RT uygulaması için tercih edilmektedir (10,23).

Chow ve arkadaşlarının reirradiyasyon uyguladıkları 425 olguluk randomize "non-inferiority" çalışmasında (olguların %22'si akciğer kanseri tanılıdır) ağırlı kemik metastazlarında 1 x 8 Gy ile 5 x 4 Gy tekrar RT uygulaması karşılaştırılmış ve hastaların %48'inde ağrı yakınmalarında azalma ya da opioid kullanımında azalma ile yaşam kalitesi ağrı skorlarında %68 düzelleme gözlemlenmiştir. İki RT grubu arasında etkililik bakımından fark olmadığı, tek fraksiyon uygulamalarında daha az yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir (24).

Radyoizotop Uygulamaları

Radyoizotop infüzyonu özellikle yaygın kemik metastazlarının yarattığı ağrının tedavisinde etkilidir. Bu ajanların büyük çoğunluğu intravenöz (IV) uygulanır ve ağırlı kemik metastazı bölgesinde yoğun bir şekilde konsantre olurken çevre normal kemik dokusunda, kemik iliğinde ve diğer normal dokularda çok düşük konsantrasyonda birikirler. Genellikle beta ya da düşük enerjili gama ışını yayarak etki gösterirler. *Strontium* (Sr^{89}), *samarium* (Sm^{153}), *Renyum* (Re^{186}), *Sn-DTPA* (Sn^{117}) ve fosfor (P^{32}) randomize çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Radyoizotop kullanımı daha çok osteoblastik metastazlarda etkili olmaktadır ve etkinliğinin gösterildiği çalışmalarda olguların sadece %5-10'unu akciğer kanserliler oluşturmaktadır (15,18,25).

Cerrahi

Akciğer kanserlerinin kemik metastazlarında patolojik fraktürler olabilir. Uzun kemiklerde oluşan fraktürler fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini kötüleştirir. Ağır-

lık taşıyan kemik olmaları nedeniyle femur ve vertebra metastazları fraktür riski taşımaktadır. Uygulanan RT'ye rağmen ağrının devam ettiği ya da arttığı, korteksin %50'sinden daha fazlasını yıkıma uğratan soliter lezyonlarda, uzun kemiğin diffüz tutulumunda profilaktik cerrahi uygulanabilir. Ortopedik cerrahinin, yaşam beklentisi 4 haftanın altında olan, kötü performanslı olgulara yapılması önerilmez (26). Uzun kemiklerde metastaz nedeniyle operasyon uygulananlarda sadece cerrahi, sadece radyoterapi ile cerrahi sonrası radyoterapiyi karşılaştıran prospektif randomize çalışma yoktur. Retrospektif olarak yapılan değerlendirmelerde, cerrahi uygulanmış olgulara postoperatif RT uygulanması önerilmektedir (27).

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik metastazlı hastaların tedavisinde önemli rol oynarlar. Kemikte hidroksiapatite bağlanarak, osteoklast aktivitesini spesifik olarak inhibe eder ve bu da kemik rezorpsiyonunun inhibisyonuna yol açar. Ayrıca direkt kanser hücrelerini etkileyerek tümör hücrelerinin invazyonunu önlediği gösterilmiştir (28-31). Bifosfonatlar malign hiperkalsemi, malign kemik ağrısının iyileşmesinde ve kemikteki lezyonun progresyonunu geciktirmede de etkilidir. İkinci jenerasyon pamidronat ve üçüncü jenerasyon zoledronik asit en sık kullanılan bifosfonatlardır.

En sık görülen yan etkileri kemik ağrısında artma, ateş, anemi ve gastrointestinal bozukluklardır. Renal bozukluğu olanlara bütün bifosfonatlar dikkatli uygulanmalıdır.

Bifosfonatların akciğer kanseri hücre kültürlerinde, *in vivo* ve *in vitro* olarak anti-tümör aktiviteleri gösterilmiştir. Gelecekteki çalışmalarda erken ve ileri evre akciğer kanserinde kemik metastazının önlenmesi ve olası sağkalım avantajı yönünden araştırılmaları beklenmektedir (32,33).

Akciğer ile prostat kanseri ve diğer solid tümörlerden oluşan 3000'in üzerinde olgunun değerlendirildiği faz 3 çalışmalarda, zoledronik asit 4 mg IV uygulamasının iyi tolere edildiği, SRE önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (34).

Avrupa'da evre 3A-B KHDAK'lilerde kemik metastazının önlenmesini ya da geciktirilmesini araştıran bir faz 3 çalışma yürütülmektedir (NCT00172042). Diğer bir çalışmada ise, kemik metastazı olmayan evre 3B ve evre 4 KHDAK'lilerde KT ile kombine zoledronik asidin etkisi değerlendirilmektedir (NCT00086268).

Nükleer faktör-kappa B'nin reseptör aktivatörü (*Receptor activator of nuclear factor-kappa B*: RANK) osteoklastlarda bulunur ve onların prekürsörlerini stimüle ederek proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve olgun osteoklast haline gelmelerini sağlar. Denosumab, spesifik olarak RANK'a bağlanan humanize monoklonal IgG2 antikordur (5). Osteoklast inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu önler. Dört haftada bir 120 mg subkutan olarak uygulanması ve retiküloendotelial sistem yoluyla atılması, yaşlı, böbrek fonksiyonu sınırlı olgularda kullanım kolaylığı getirir (9). Büyük bir randomize çalışmada zoledronik asit ile denosumab karşılaştırılmış, 1776 hasta-

nın değerlendirildiği bu çalışmada (%40'ı akciğer kanseri) denosumab'ın "*non-inferior*" olduğu bildirilmiştir (35). Bu çalışmada KHDAK'li hastalar için daha önceden planlanmayan bir analiz yapılmış ve denosumab uygulananlarda sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir (36).

Özet: Ağrılı kemik metastazlarında RT ile olguların sadece 1/3'ünde tam yanıt elde edilebilmektedir. Tedaviye multifaktöriyel olarak yaklaşılmalı (RT, bifosfonat, gerekirse radyoizotoplar) ve analjezikler eklenmelidir. Patolojik fraktür riski ve uzun sağkalım beklentisi olan hastalara ortopedik cerrahi uygulanmalıdır.

Spinal Kord Basısına Yaklaşım

Spinal kord basıları (SKB), hastalıkları sırasında tüm kanserli olguların %5-14'ünde meydana gelir (37). En ciddi ve hızlı müdahale edilmesi gereken klinik durumdur. Tedavi edilmezse şiddetli progresif ağrı, paralizi, duyu kaybı ve sfinkter fonksiyon kayıpları ortaya çıkabilir. Tanı anında olguların %90'ında ağrı (lokalize ve/veya radiküler) ve %50'den fazlasında yürümede sorun, duyu kaybı, mesane ve barsak disfonksiyonları gözlenir. Başlangıçta ya da tedavi sonrası paralizi, kötü prognoz göstergesidir. Spinal kord basıları anatomik olarak intramedüller, leptomeningeal ve ekstradural olarak sınıflandırılır. Ekstradural bası birkaç mekanizmayla olur: kemik metastazının epidural boşluğa ilerlemesi, paraspinal kitlenin nöral foraminali bloke etmesi, vertebral kemikte destrüksiyon ve epidural venöz pleksusta vasküler obstrüksiyonun oluşması. Yukarıda anlatılan mekanizmalardan birinin sonucunda spinal kordda ödem ile iskemi ortaya çıkar ve tedavi edilmezse kalıcı hasar oluşur (38,39).

Hollanda'da yapılan 443 olguluk bir çalışmada SKB olan hastaların %30'unun haftanın son işgünü (cuma günü) RT'ye refere edildiği bildirilmiştir (40). Klinisyenin bu konudaki bilgisi ve deneyimi hastanın kalan yaşantısının kalitesi için çok önemlidir.

Klinik olarak SKB'den şüphelenildiğinde, radyolojik görüntüleme yapılmadan önce mutlaka yüksek doz kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Yüksek doz deksametazon çalışmalarında günlük doz 96 mg'dır ancak hastanın performansına ve eşlik eden kronik hastalıklarına (diyabet vb) göre doz azaltılabilir.

Spinal kordun stabilitesinin bozulması ya da metastatik kemiğin kord basısı oluşturmada cerrahi önerilir (41). Paralizi oluşma süresi iki günden daha kısaysa cerrahi yapılmalıdır. Primer tümörü radyoduyarlı olanlarda (lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri vb) öncelikle cerrahi dışı tedaviler düşünülebilir ancak primer tümörü nispeten radyorezistan olan kanserlerde (KHDAK gibi) nörolojik ve radyolojik bulgulara göre öncelikle cerrahinin düşünülmesi gereklidir (17,37).

İki yüz olgunun dahil edildiği bir randomize çalışmada, 48 saatin altında paralizisi olanlara cerrahi + RT ve sadece RT uygulaması yapılmış, erken sonuçların cerrahi kolunda daha iyi olması nedeniyle çalışma kapatılmıştır. Bu çalışmadaki RT sonuçlarının diğer prospektif çalışmaların sonuçlarına göre daha kötü olması hastaların tekrar değerlendirilmesi gereksinimini doğurmuş, tekrar yapılan değerlendirmede RT koluna alınanlarda daha yüksek oranda nörolojik olmayan morbiditelerin bulunduğu görülmüştür (42). Randomize çalışmalarda gözlemlenen çelişkili sonuçlar nedeniyle bazı araştırmacılar, "Matched-pair Analysis" (Uygun çift analizi) yöntemiyle cerrahi + RT'yi sadece RT ile karşılaştırmışlardır. On bir prognostik faktöre göre gruplandırılanlar cerrahi + RT (108 olgu) ve sadece RT (216 olgu) uygulananlar olarak karşılaştırılmış; motor fonksiyonda düzelme oranları (%27'ye karşılık %26; p:0,92), tedavi sonrası hareketlilik oranları (%69'a karşılık %68; p:0,99), bir yıllık lokal kontrol oranları (%90'a karşılık %91; p:0,48), bir yıllık genel sağkalım oranları (%47'ye karşılık %40; p:0,50) arasında fark olmadığı saptanmış, bütün alt gruplar analizlerinde de iki tedavi grubu arasında fark bulunmamıştır (37). Altı randomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, cerrahi + RT'nin hareketliliğin iyileşmesi, ağrı yanıtı ve bir yıllık sağkalım oranlarının sadece RT'ye göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (43).

Intramedüller spinal kord metastazı son derece nadir görülür ve prognozu kötüdür. Tedavide nörolojik bulgulara göre cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ya tek başlarına ya da kombine olarak uygulanabilir (44).

Radyoterapi

SKB'de ana tedavi yöntemidir. Optimal RT dozu konusunda araştırmalar yapılmış ve kemik metastazlılarda uygulandığı şekilde 10 fraksiyonda 30 Gy uygulamaları standart bir yaklaşım olarak benimsenmiştir. Kötü performanslı ve/veya sistemik KT'ye refrakter progresif hastalıkta, kısa süreli tedaviler de (20 Gy/5 fx, 8 Gy/1 fx) uygulanabilmektedir. Kısa süreli RT ile uzun süreli RT uygulanması arasında motor fonksiyon ve hareketlilik bakımından fark olmadığını bildiren retrospektif çalışmalar da vardır (17,45,48). Randomize olmayan prospektif bir çalışmada, 265 hastaya kısa RT uygulaması (1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 131 olgu) ile uzun RT (10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy, 20 x 2 Gy, 134 olgu) uygulamasının, primer olarak lokal kontrol, sekonder olarak da motor fonksiyon ve sağkalım oranları ile süreleri bakımından etkileri karşılaştırılmıştır. Bir yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %61'e karşılık %81 (p:0,005) olarak, lokal kontrolü etkileyen prognostik faktör ise uzun RT uygulaması olarak bildirilmiştir (p:0,018). Motor fonksiyon düzelme oranları sırasıyla %37'ye karşılık %39 (p:0,95), motor fonksiyonu etkileyen prognostik faktörlerin ise iyi performans, motor defisitinin yavaş gelişmesi, uygun tümör tipidir. Bir yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %23'e karşılık %30'dur (p:0,28). Ayrıca sağkalımı etkileyen

prognostik faktörler iyi performans, visceral organ metastazının olmaması, sadece 1-3 vertebra tutulumunun olması, ambulator olunması ve RT sonrası bifosfonat kullanılması olarak belirlenmiştir (47). Spinal kord basısında RT doz ve fraksiyonu ile ilgili bir tek randomize çalışma vardır ve bu çalışmada kısa süreli RT (8 Gy/1 fx, 7 gün sonra tekrar, toplam 16 Gy) ile split kür RT (5 Gy x 3 fx sonrası 4 gün ara 3 Gy x 5 fx, toplam 30 Gy/2 hafta) uygulaması karşılaştırılmış, sırt ağrısı yakınmalarında düzelme (%56'ya karşılık %59), hareketliliğin devamı (%68'e karşılık %71), mesane fonksiyonunun korunması (%90'a karşılık %89) oranlarında her iki tedavi yöntemi arasında fark olmadığı gösterilmiştir (46). Bu sonuçlara göre, kısa süreli RT uygulamasının yapılabileceği önerilse de, yaşam beklentisi 6 ayın üzerinde olan hastalarda uzun süreli RT uygulamaları tercih edilmelidir.

Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy: IMRT)

İki yeni RT tekniği olan SBRT (stereotaktik radyocerrahi ile stereotaktik RT'yi içermektedir) ve IMRT spinal kemik metastazlarında kullanılmaktadır (17). Stereotaktik beden radyoterapisi her fraksiyonda yüksek doz uygulanarak yüksek biyolojik etkinin elde edildiği, genellikle 1-5 fraksiyon uygulanan, yeni bir RT tekniğidir. Spinal metastazlar için SBRT'nin hedefi klinik yanıt oranlarını artırmak, tümör kontrolünü sağlamak ve reirradiasyon oranlarını düşürmektir. Daha önce RT görmüş spinal metastazlarda fokal SBRT, etkili bir noninvazif tedavi yöntemidir. Spinal SBRT dozları beyin radyocerrahi uygulamalarındakine benzer (17,48). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli, kemik metastazlı olgularda SBRT'nin kullanım oranı yeni bir teknik olması, sonuçlarının henüz güvenilir bulunmaması ve tek fraksiyonda yüksek dozun spinal kanalda oluşturabileceği yan etki çekincesi nedeniyle günümüzde %5'in altındadır (10). Stereotaktik beden radyoterapisi uygulamalarında teknik ve dozun standardizasyonuna gelecekte yapılacak çalışmalar yön verecektir. Yoğunluk ayarlı RT tekniği ile çevredeki normal dokulara minimal doz RT uygulanırken, irregüler alanlara fraksiyone yüksek doz RT verilebilir (17).

Birçok retrospektif çalışmada SBRT'nin spinal metastazlarda minimal yan etki ile hedef lezyonu kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ciddi yan etki olmaksızın radyolojik lokal kontrol ve/veya ağrı kontrol oranları %80'in üzerinde verilmiştir. Çalışmaların çoğunluğunun tek merkez ve retrospektif olması nedeniyle, SBRT uygulamalarının yine de çok dikkatli yapılması önerilir (17,48).

Stereotaktik beden radyoterapisi ile vertebranın reirradiasyonu konvansiyonel tekniklere göre %66-93 gibi daha iyi tümör kontrol oranları sağlar. Reirradiasyonun uzun dönem yan etkileri bilinmediğinden ve reirradiasyon volümünün spinal

kordu da kapsamı nedeniyle çok dikkatli olunmalıdır. Radyasyonun oluşturduğu miyelopati RT'den 3-25 ay sonra görülür (17).

Özet

Yeni tanı konulmuş sırt ağrısı olan akciğer kanserli hastalara spinal magnetik rezonans görüntüleme tetkiki önerilir. Spinal kord basısı saptanmışsa ve hastanın nörolojik bulgusu yoksa yüksek doz deksametazon ve RT uygulanmalıdır.

Radyolojik SKB bulguları saptanan semptomatik olgularda nörolojik konsültasyon istenmeli ve sonucunda cerrahi düşünülüyorsa hemen yapılmalı, ardından RT uygulanmalıdır. Cerrahi yapılmayacaklara yüksek doz deksametazon ve RT uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80:1588-94.
2. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:246-50.
3. Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, et al. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015 May (In Press)
4. Sun JM, Ahn JS, Lee S, et al. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer* 2011 Jan;71(1):89-93.
5. Peters S, Meylan E. Targeting receptor activator of nuclear factor-kappa B as a new therapy for bone metastasis in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013 Mar;25(2):137-44.
6. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy: a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):1-34.
7. Nottebaert M, Exner GU, von Hochstetter AR, Schreiber A. Metastatic bone disease from occult carcinoma: a profile. *Int Orthop* 1989;13:119-23.
8. Oster G, Lamerato L, Glass AG, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013 Dec; 21(12):3279-86.
9. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2014 May; 6(3):101-14.
10. Ellsworth SG, Alcorn SR, Hales RK, et al. Patterns of care among patients receiving radiation therapy for bone metastases at a large academic institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 Aug 1;89(5):1100-5.
11. Kosteva J, Langer C. Incidence and distribution of skeletal metastases in the era of PET. *Lung Cancer* 2004; 46: 45.
12. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69:1-18.
13. Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003; 123: 284-311.
14. Bezjak A. Palliative therapy for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:138-147

15. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004 Aug;45(8):1358-65.
16. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 Apr 10;25(11):1423-36.
17. Ejima Y, Matsuo Y, Sasaki R. The current status and future of radiotherapy for spinal bone metastases. *J Orthop Sci* 2015 Jul;20(4):585-92.
18. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42(6):895-906.
19. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 (11):798 - 804.
20. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013 Feb 15;119(4):888-96.
21. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(11): 1423-36.
22. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 (3): 594 - 605.
23. Petrushevski AN, Gabriel GS, Hanna TP, et al. Factors affecting the use of single-fraction radiotherapy for the palliation of bone metastases in Australia. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015 Apr;27(4):205-12.
24. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014 Feb;15(2):164-71.
25. Bauman G , Charette M , Reid R , Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005 ;75(3):258-70.
26. Haentjens P, Casteleyn PP, Opdecam P. Evaluation of impending fractures and indications for prophylactic fixation of metastases in long bones. Review of the literature. *Acta Orthop Belg* 1993; 59 (suppl 1): 6-11.
27. Jacofsky DJ , Haidukewych GJ. Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. *J Orthop Trauma* 2004; 18 (7): 459-69.
28. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3890-99.30. Roodman GD. Studies in Paget's disease and their relevance to oncology. *Semin Oncol* 2001; 28:15-21.
29. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25:97-106.
30. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60: 6001-7.
31. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-54.
32. Green JR, Clezardin P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:3-9.
33. Gao Z, Han B. Effect of zoledronic acid combined with cisplatin for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 19116.
34. Delea T, Langer C, McKiernan J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004; 67 (5-6): 390-6.

35. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011 Mar 20;29(9):1125-32.
36. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012 Dec;7(12):1823-9.
37. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28(22):3597-604.
38. Perrin RG. Metastatic tumors of the axial spine. *Curr Opin Oncol* 1992; 4 (3): 525-32.
39. Sundaresan N, Galicich JH. Treatment of spinal metastases by vertebral body resection. *Cancer Invest* 1984; 2 (5): 383-97.
40. Poortmans P, Vulto A, Raaijmakers E. Always on a Friday? Time pattern of referral for spinal cord compression. *Acta Oncol* 2001; 40 (1): 88 - 91.
41. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2028-37.
42. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366 (9486): 643-8.
43. Chen B, Xiao S, Tong X, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of surgery with or without adjuvant radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression: A meta-analysis. *World Neurosurg* 2015 Jun; 83(6): 1066-73.
44. Sung WS, Sung MJ, Chan JH, et al. Intramedullary spinal cord metastases: a 20-year institutional experience with a comprehensive literature review. *World Neurosurg* 2013 Mar-Apr;79(3-4): 576-84.
45. Rades D, Stalpers LJ, Hulshof MC, et al. Comparison of 1 x 8 Gy and 10 x 3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 514-8.
46. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005 May 20; 23(15): 3358-65.
47. Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Feb 1;79(2):524-30.
48. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007 Jan 15;32(2):193-9.

BÖLÜM 4

TEDAVİYE BAĞLI SORUNLARA YAKLAŞIM

Rezeksiyon Sonrası Görülen Sorunlar ve Palyatif Cerrahi Yaklaşım

Akif TURNA

Akciğer kanserinde cerrahi rezeksiyon, hastaların sadece yaklaşık %15 kadarına uygulanabilse de, bu hastalıkta uygulanan en etkili tedavi şeklidir ve cerrahi rezeksiyon sonrası hastaların sağkalımı diğer tedavi modalitelerine göre yüksektir (1). Akciğer kanserli hastalardan evre IA ile IIIA arasında olanlara cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (1,2).

Uygun hastalarda gerçekleştirilen cerrahi tedaviyle ortaya çıkan hem olumlu tedavi edici etki hem de komplikasyonlar üç temel unsur ile ilişkilidir: tümörün evresi, çevre ve hastanın tıbbi durumu. Günümüzde anatomik rezeksiyon (lobektomi, bilobektomi ya da pnömonektomi) uygulanan hastalarda kaydedilen 30 günlük mortalite %1 ile %6 arasında, morbidite ise %15 ile %35 arasındadır (2,3).

Ameliyatın riski, rezeksiyon uygulanacak hastalarda planlanan ameliyata, ameliyatın yapılma şekline, hastaların ameliyat öncesi durumlarına ve komorbiditelerine bağlıdır. Komplikasyonlar, hem hastaların iyileşme süresini etkiler, hem maliyeti artırır, hem de akciğer kanserlilerde izlenen morbidite, hastaların sağkalımında belirleyici olabilir (4).

Göğüs cerrahisi ameliyatlarında en çok uygulanan girişim şekli yakın zamana kadar torakotomi olmuştur. Torakotominin posterolateral, anterolateral, lateral, anterior, posterior ve aksiller torakotomi gibi birçok şekli olsa da, hemen hepsinde, genellikle göğüs duvarı hareketlerinin sınırlandığı, diyafragma fonksiyonunun belli bir derecede azaldığı ve birçok solunum fonksiyonu parametresinin etkilendiği bil-

dirilmiştir (5). Solunum fonksiyonlarının kenar (*wedge*) rezeksiyon yapılan hastalarda %10, lobektomi yapılanlarda %5-15, pnömonektomi uygulanan hastalarda da %20-40 oranında azaldığı gösterilmiştir (6). Torakotominin bu olumsuz etkileri, en az göğüs duvarı kasları kesilmeden uygulanabilen anterior ve aksiller torakotomide, en çok da posterolateral torakotomide saptanmaktadır. Solunum üzerindeki bu etkilerden dolayı, hastaların rezeksiyon öncesi değerlendirilmesi, planlanan rezeksiyonun çok yüksek bir morbidite ve mortaliteye yol açmaksızın yapılıp yapılamayacağı'nın anlaşılabilmesi gereklidir. Bu konuda yayınlanmış ve günümüzde kabul görmüş en geçerli çalışma, Avrupa Göğüs Hastalıkları (ERS) ve Avrupa Göğüs Cerrahileri (ESTS) derneklerinin ortaklaşa bir çalışmayla yayınladıkları kılavuzdur (7). Bu kılavuza göre, herhangi bir akciğer rezeksiyonu için ameliyat edilecek bütün hastalara, ameliyat öncesi, akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonunu gösteren "karbonmonoksit difüzyon testi" (DL_{CO}) uygulanmalı ve onunla birlikte solunum fonksiyonu ölçülmelidir. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1) ya da DL_{CO} değerlerinden herhangi biri beklenenin %80'inin altında ise, hastalara ventilasyon/perfüzyon testinden önce maksimum oksijen tüketimi ölçümü yapılması önerilmektedir. Bu testte ölçülen değer beklenenin %75'inin ya da 20 mL/kg.dk'nın üzerinde olan hastaların, pnömonektomi dahil bütün rezeksiyon şekillerini tolere edebileceği bir kılavuzda ortaya konulmuştur (7). Söz konusu kılavuzda, belirtilenin altındaki değerler için, çok net ve kullanışlı bir akış şeması da önerilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi bu kılavuza göre değerlendirilmesi, birçok olası komplikasyonu ve mortaliteyi önleyebilir.

Solunum fonksiyonu parametreleri içinde yer alan ve morbidite ile mortalitede belirleyici sayılan ölçümlerden biri de, hastaların ameliyat sonrası gibi zorlu solunum durumlarındaki yedek işlevsel solunum kapasitelerini gösteren fonksiyonel rezidüel kapasitedir. Fonksiyonel rezidüel kapasite, hastanın biyometrik verilerince belirlenir ama daha da önemlisi yaşı, sigara kullanımı, ameliyat sırasında verilen sıvı (kolloid ve elektrolit), bronkospazm varlığı ve sekresyonu gibi göğüs cerrahisi hastalarında çok değişken olabilen parametrelerden de etkilenir (8). Bu parametreler anestezi ve göğüs cerrahisi ekibi tarafından yakından izlenmeli ve aktif sekresyon mücadelesi, yeterli hidrasyon sağlanması, ameliyat sonrası erken mobilizasyon, etkili bronkodilatör tedavisi gibi uygulamalarla mümkün olan bütün iyileştirmeler uygulanmalıdır. Böylece hastalarda birçok potansiyel morbidite ve ölüm önlenmiş olabilir.

Rezeksiyon Sonrası Görülen Sorunlar

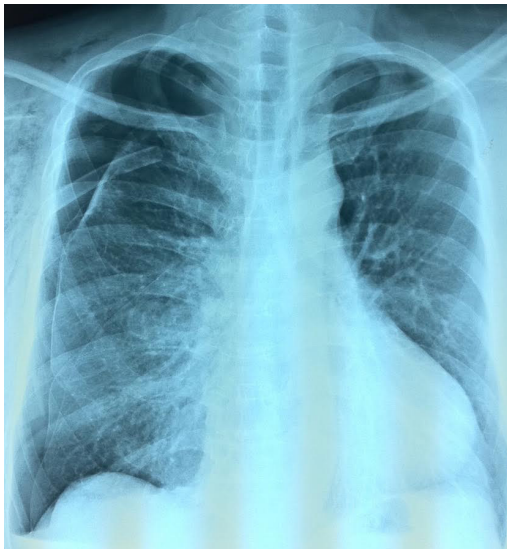
1- Uzamış Hava Kaçağı

Göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda, özellikle de parankim rezeksiyonu yapılmış olanlarda en sık görülen komplikasyonlardan biri, uzamış hava kaçağıdır; uzamış

hava kaçağı, uygulanan tüp torakostomiden gözlenen hava kaçağının 7 günden uzun sürmesi olarak tanımlanır (9). Uzamış hava kaçağı, hastalarda ameliyat sonrası başka bir problem olmasa bile, yatışlarını uzatmakta, bu da ek komplikasyonlara neden olabilmektedir. Uzamış hava kaçağının önlenmesinde cerrahi manipülasyon ile önceden geçirilmiş ya da geçirilmekte olan plevral ya da parankimal hastalık bulunması önemli belirleyici faktörlerdir. Son yıllarda hava kaçağını önleyici fibrin yapıştırıcı gibi materyaller giderek daha sık kullanılmakta, ayrıca, minimal invaziv cerrahi yapılan ya da stapler gibi mekanik kesici uygulanan olgularda hava kaçağı daha kısa sürede kesilebilmektedir (10). **Şekil 1**'deki olguda yapılan cerrahi sonrasında hava kaçağı uzun sürmüştü, bu da hem pnömotoraksın tam olarak tedavi olmasını engellemiş hem de viseral plevranın kalınlaşmasına neden olmuştur.

2- Kanama

Kanama, neredeyse bütün majör cerrahi işlemlerin önemli bir potansiyel komplikasyonudur ve belli bir miktarın üzerindeki kanama (genellikle erişkin bir hastada toplamda 2000 mL ve daha fazlası) hastanın hayatını tehdit edebilir. Ameliyat sonrasında tekrar ameliyat ve revizyon gerektiren kanama, hastaların %0,6 ila %3'ünde görülür (11). Torakotominin kendisi dahi, kanama için bir risk oluşturur. Bir anda 1000 mL'den fazla drenaj ve/veya 4 saat üst üste 200 mL'yi aşan hemorajik drenaj varlığında, hastalarda cerrahi kanama kontrolü yapmak gerekir. Plevral fibröz adhezyonları olanlarda ya da büyük tümörlü hastalarda kanama olasılığı daha yüksektir. Son yıllarda videotorakoskopik rezeksiyonların daha çok yapılmaya başlamasıyla

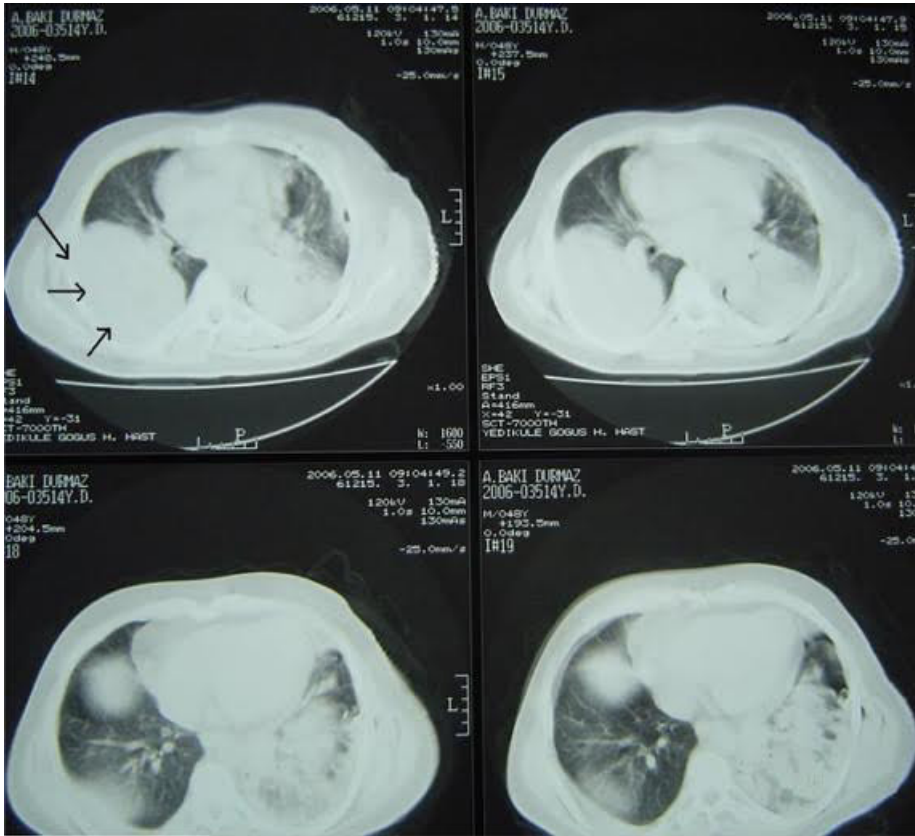


Şekil 1: Sağdan opere edilmiş hastada uzun süren hava kaçağı, hem kalıcı bir re-ekspansiyon kusuruna hem de viseral plevra üzerinde kalınlaşmış bir fibrotik tabakaya (korteks) yol açmıştır.

kanama komplikasyonu çok azalmıştır (12). Kanamayı azaltmak için yapılması gereken, ameliyat sırasında ve insizyonun kapatılmasından önce çok dikkatli bir kanama kontrolüdür. Bununla birlikte aprotinin, treneksamik asit, plazma ve K vitamini gibi uygulamalar da ameliyat sonrasındaki kanamayı azaltabilir (13). Bazen hastalarda, nedeni hiçbir şekilde anlaşılmayan kanamalar da olmaktadır (14) (**Şekil 2**).

3- Kalbe Ait Komplikasyonlar

Göğüs cerrahisi ardından görülen komplikasyonlar ayrıntılı olarak kaydedildiğinde, en sık ortaya çıkanın kalbe ait komplikasyonlar olduğu, hastaların %12-32'sinde en az bir kez kalbe ait komplikasyon geliştiği anlaşılmaktadır (15). En sık saptanan kalbe ait sorun, supraventriküler disritmilerdir (15,16). Kalbe ait sorunlara özellik-



Şekil 2: Soldan opere edilmiş hastada toraks BT'de de izlenen sağ hemotoraks. Hem sağ hem de sol torakotomi yapılan hastada kanama odağı bulunamamıştır. Ancak, hastada kanama tekrarlamamıştır.

le 70 yaş üstündeki, büyük torakotomi uygulanan, fazla kan transfüzyonu yapılan ve ameliyat öncesi disritmi bulunan erkek hastalarda daha fazla rastlanılmaktadır. Göğüs cerrahisi geçiren hastaların önemli bir kısmı sigara içicisi olduğundan, kalbe ait mevcut komorbiditelere de rastlanması nadir değildir. Risk grubunda olan hastalarda, öncelikle ameliyat öncesindeki sorunların mümkün olduğunca halledilmiş olması gerekir. Koroner sorunu olan hastalarda, gerekiyorsa ameliyat öncesinde revaskülarizasyon yapılmalıdır.

4- Atelektazi

Akciğere ait ameliyatlardan sonra, segmente ait ya da tüm lobu kapsayan atelektazi izlenmesi nadir değildir ve hastaların %20-45 kadarında ameliyat sonrasında atelektazi saptanır (16). Ameliyatlar sırasında, çift lümenli entübasyon tüpü kullanılarak, çalışılan tarafın tamamen ventilasyonsuz bırakılması, bu komplikasyonun en önemli hazırlayıcı nedenidir. Hastaların ameliyat öncesine kadar sigara içmiş olması ve ameliyat sırasında çıkarılmayacak akciğerin manipüle edilmesi atelektazi olasılığını yükseltir. Ameliyat bittikten sonra insizyonun kapatılması sırasında, alveolleri toplayıcı ve şişirici *recruitment*- manevraların yapılması, bu sırada ekspiryum sonu pozitif hava yolu basıncı (PEEP) uygulanması (17), hastaların erken mobilizasyonu ve solunum egzersizleri, ameliyat sonrası atelektazi izlenmesi oranını azaltır (18). Özellikle, ameliyat sonrası mobilizasyon, atelektaziyi olduğu gibi, solunum yetmezliği, uzamış hava kaçağı, pnömoni, pulmoner emboli gibi komplikasyonları da önleyebileceğinden, büyük önem taşıyan bir uygulamadır. Ayrıca ameliyat sonrasında hastalara "istekli spirometre" (*incentive spirometry*) de çalıştırılmalıdır (Şekil 3). Sekresyon



Şekil 3: İstekli spirometri (*incentive spirometry*) cihazı. Ameliyat sonrası hastaların bu aletle çalışması, atelektazi, pnömoni, solunum yetmezliği, uzamış hava kaçağı gibi komplikasyonları azaltır.

birikimi olan hastalara ise, nazotrakeal aspirasyon ve gerekli durumlarda temizleyici amaçlı fiberoptik bronkoskopi atelektazi tedavisi uygulanmalıdır.

5- Pnömoni

Akciğer rezeksiyonu yapılan hastaların %2,2-%6,0'sında pnömoni gelişmektedir (**Şekil 4**). Gelişen pnömoni genellikle pnömokok ya da streptokok kökenli olmakla birlikte, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter* grubu bakteriler gibi nozokomiyal pnömoni etmenleri de saptanabilmektedir. Ameliyat sonrasında görülen segmenter ya da subsegmenter atelektazi, hastanın ameliyat öncesinde sigara içmiş olması, uzun yatış, var olan amfizem ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ameliyat sonrası yeterli solunum fizyoterapisi uygulanmamış olması, hareketsizlik, sekresyon retansiyonu ve eksik ya da aşırı antibiyotik profilaksisi pnömoni olasılığını artıran faktörlerdir. Pnömoni tedavisinde, uygun ve yeterli süreli (en az 3 hafta) antibiyotik tedavisi, fizyoterapi, mobilizasyon ve noninvazif mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda gerçekleştirilen rezeksiyonlardan sonra görülen pnömonilerde proaktif olunmalı, tedaviye hemen başlanmalıdır. Eksik tedavi edilen pnömonilerin, özellikle pnömonektomi yapılmış hastalarda %50'ye varan oranda mortaliteye neden olabileceği unutulmamalıdır.

6- Bronkoplevral Fistül

Bronkoplevral fistül, yapılan akciğer rezeksiyonu sonrasında, kesilerek dikilen bronşun tam ya da parsiyel olarak plevraya açılmasıdır ve göğüs cerrahisinin en korkulan komplikasyonlarından biridir (16,19). Ameliyat geçirmiş hastaların %0,5 ila %7,0'sinde izlenir. Bronkoplevral fistüllü hastalarda, özellikle de pnömonektomi sonrası fistül oluşanlarda mortalite %60'lara kadar yükselebilmektedir (19). Bronkoplevral fistül



Şekil 4: Ameliyat sonrasında pnömoni gelişmiş hastada net olarak izlenen konsolidasyon.

gelişen hastalarda uzamış hava kaçağı, hemen tamamında ampiyem ve atelektazi de gelişir. Böylece hastada, tek bir komplikasyon yerine, genel olarak tedavisi zor, birden fazla komplikasyona müdahale gerekir. Gelişen ampiyem, sağlam akciğerde sekonder olarak pnömoniye ve solunum yetmezliğine yol açabilir. Hastalarda akut solunum yetmezliği sendromuna (*Acute Respiratory Distress Syndrome*; ARDS) neden olabilir. Pnöminektomi yapılmış olması, önceden kemoterapi/radyoterapi uygulanması, ameliyat öncesi sigara içimi ve tamamlayıcı pnöminektomi yapılması, bronkoplevral fistül olasılığını artırmaktadır. Erken bronkoplevral fistüllerde cerrahi ile fistülün kapatılması, orta ve uzun vadede gelişen bronkoplevral fistüllerde ise fistülün kapatılmasına torakomyoplasti, omektokseksi gibi işlemlerin eklenmesi gerekir.

7- Akciğer Ödemi

Akciğer ödemi, rezeksiyon sonrası kalan akciğer dokusunun interstisyumunda ve/veya alveol içinde sıvı toplanmasıdır (**Şekil 5**). Göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda, ameliyat sırasında mekanik ventilatör tarafından uygulanan volüt travma ve barotravma, ameliyat sırasındaki manipülasyon, verilen kolloid ve elektrolit niteliğindeki sıvılar, akciğer ödeme neden olabilmekte; sağ pnöminektomi sonrası %7, sol pnöminektomi sonrası ise %2 oranında gelişmektedir. Bu komplikasyonun oluşmasını engelleyebilmek için, göğüs cerrahisi işlemleri sırasında az elektrolit vermeli, özellikle epidural anestezi uygulanmış olgularda anestezi sırasında oluşabilecek hipotansiyonlar engellenmelidir. Akciğer ödeminin tedavisinde diüretik tedavi, pozitif inotropik ajanlar ve diüretik tedavi ile birlikte oksijen verilmesi gerekmektedir.



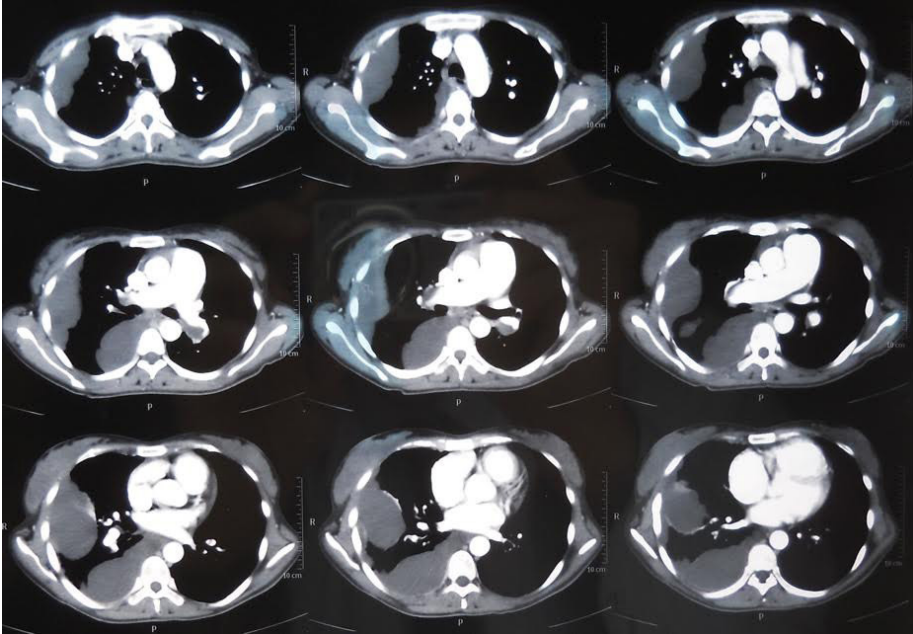
Şekil 5: Sol üst lobektomi yapılan hastada, akciğer grafisinde izlenen, ameliyat sonrasında sol alt lobda gelişmiş akciğer ödemi. Sıvı kısıtlaması ve diüretik ile ödem bir günde tedavi edilmiştir.

8- Ampiyem

Ampiyem, plevrada püy niteliğinde enfektif sıvı birikimidir (**Şekil 6**). Akciğer rezeksiyonu ameliyatlarından sonra %2-16 hastada görülebilmektedir (15). Bu komplikasyon günümüzde, özellikle minimal invazif ameliyatların (videotorakoskopik rezeksiyonlar) artışıyla giderek azalmaktadır. Ameliyat öncesinde pnömoni olması, bronkoplevral fistül ve/veya uzamış hava kaçağı varlığı, cerrahi manipülasyon ve ameliyat sırasında dekortikasyon gerektirecek plevral kalınlaşma, ileri evre akciğer kanseri risk faktörleridir. Tedavisinde öncelikle tüp torakostomi yapılması (ya da rezeksiyon sonrası takılan göğüs tüpünün çekilmemesi) ve uygun antibiyotik tedavisi verilmesi altın standarttır. İleri ve fibrotoraksa neden olan ampiyem durumunda videotorakoskopik ya da torakotomi ile debridman ya da dekortikasyon gerekebilir. Uygun antibiyotik tedavisinin ve drenajın tam mikrobiyolojik iyileşme gerçekleşinceye kadar sürdürülmesi çok önemlidir.

9- Aspirasyon Pnömonisi

Genellikle, ameliyat sonrası asemptomatik olarak gerçekleşen mide içeriği aspirasyonu sonrasında gelişir. Bakteriyel pnömoniden önce, akciğerde genellikle sağda



Şekil 6: Sağ üst lobektomi yapılan hastada, sağ hemitoraksta birden fazla lokül içinde gelişen ampiyem.

ve/veya alt loblarda kimyasal pnömonitis oluşur. Ardından bakteriyel pnömoni gelişebilir. Az hareketli, yaşlı ve bilişsel düzeyi yeterli olmayan hastalarda veya rekürren sinir hasarı olanlarda rezeksiyon sonrası gelişme olasılığı daha fazladır. Aspirasyon pnömonisi, genellikle gram(-) bakteriler (*E .coli*, klebsiella, psödomonas gibi) tarafından oluşturulur ve mortalitesi yüksek olan problemlili bir klinik tabloya neden olur. Önlemek için, rezeksiyon öncesi rekürren sinir paralizisi varsa, vokal kord santralizasyonu yapılması (20), ameliyat sonrası tam düz yatışın engellenmesi ve pulmoner rehabilitasyon önerilir. Aspirasyon pnömonisinin tedavisinde geniş spektrumlu ve tercihan gram negatif bakterilere de etkili antibiyotik tedavisi yapılmalıdır. Etken bakterinin tanımlanmalı ve ona yönelik antibiyotik verilmelidir. Vokal kord paralizisi olup, santralizasyonun yapılamadığı olgularda beslenme, hasta tam dik pozisyondayken ve yavaşça yapılmalıdır.

10- Akciğer Embolisi

Akciğer embolisi, mortalitesi yüksek olan ve bazen sessiz başlangıçlı olabilen bir komplikasyondur. Masif akciğer embolisinin mortalitesi %50'den yüksektir. Derin ven trombozu olan hastalarda gelişir. Kadınlarda, az mobilize olanlarda ve obez hastalarda daha yüksek olasılıkla meydana gelir. Anti-fosfolipid sendromu olan, etkin fizyoterapi uygulanmayan hastalarda daha sıktır. Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde anjiyografi, serum D-dimer ölçümü (daha çok tanıyı dışlamak için), ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve derin ven trombozunun varlığını göstermek için alt ekstremitelerde Doppler ultrasonografisi yapılabilir. Bu konu, ilgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Akciğer embolisinin önlenmesi için, hastalara ameliyat sonrası rutin olarak düşük molekül ağırlıklı heparin verilmeli ve varis çorabı giydirilmelidir. Ayrıca, profilaksiste erken mobilizasyon da gereklidir. Tekrarlayan akciğer embolisi olan hastaların bir kısmına arteriyel tromboendarterektomi veya vena kava inferiora filtre yerleştirilmesi işlemi gerekebilir.

11- Yara Yeri Enfeksiyonu

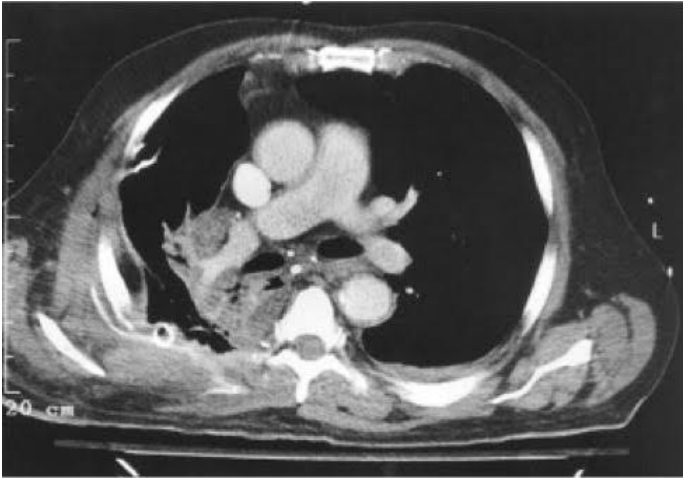
Özellikle torakotomi ile yapılan rezeksiyonlardan sonra torakotomi insizyonunda yara enfeksiyonu olabilir. Videotorakoskopi yapılan olgularda ise, yara yeri enfeksiyonu neredeyse hiç görülmez. Yara yeri enfeksiyonu gelişmesindeki risk faktörleri obezite, kontrolsüz diyabet, böbrek yetmezliği, malnütrisyon, ameliyat sırasında olabilecek kontaminasyon, yetersiz hemostaz, re-ekspansiyon kusuru ve aşırı hava kaçığıdır. Yara yeri enfeksiyonunun tedavisinde, yeterli ve gerekirse tekrarlayan debridman, drenaj ve tekrar sütür ile yara kapatması vardır. Bu sırada mutlaka antibiyotik tedavisi uygulanması gerekir. Son yıllarda yara tedavisinde vakum tedavisinin de başarıyla uygulandığı bildirilmiştir (21).

12- Lob Torsiyonu

Oldukça nadir izlenen (22). En sık sağ üst lobektomi yapılan hastalarda orta lobun torsiyonu olarak gerçekleşir (**Şekil 7**). Daha nadir olarak, sol üst lobektomi sonrası da görülebilir (22). Tanıda, akciğer grafisinde ameliyat sonrası çok erken dönemde (saatler içinde) izlenen, lob ile uyumlu opasite, gaz alışverişinde bozulma, hastada ani başlayan huzursuzluk, lökosit artışı ve genel durum bozukluğu önemli belirti ve bulgulardır. Fiberoptik bronkoskopide torsiyone olan lobun bronşunun “balık-ağzı” şeklinde olması, kesin tanıyı koyduran altın standart bir bulgudur. Toraks BT, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, BT-anjiyografi ya da standart pulmoner anjiyografi de yapılabilir. Tedavi olarak genellikle torsiyone olan lobun çıkarılması gerekir.

13- Solunum Yetmezliği

Rezeksiyon uygulanmadan önce, hastalarda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile ilgili güvenilir, tekrarlanabilir ve muhtemel mortalite tahminini sağlayan kılavuzlar vardır. Bunların en günceli ERS ve ESTS'nin ortak yayınladıkları kılavuzdur (7). Ancak, rezeksiyon sonrasında hastalarda solunum yetmezliği yine de görülebilmektedir. Solunum yetmezliği, testlere göre uygun olduğu gösterilen ve ameliyat edilen olgularda, 2. ve 3. günlerde gelişip ilerleyebilen pnömoni, atelektazi, akciğer ödemi ya da kalp yetmezliğine ikincil olarak gelişebilmektedir. Bazen hastalarda, pnömoni veya kardiyopulmoner ödeme ikincil olarak gelişen ARDS sonucu olarak da solunum yetmezliği

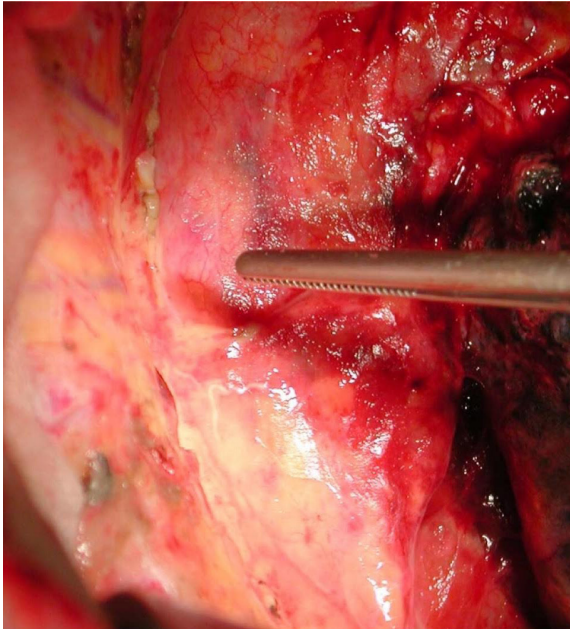


Şekil 7: Sağ üst lobektomi sonrası gelişen orta lob torsiyonu olan hastanın toraks BT'sinde orta lobun arterinin oblitere olduğu, orta lobun konsolidasyonu.

ortaya çıkabilmektedir (22). Solunum yetmezliğinin ilk döneminde genellikle hipoksi izlenirken, eğer altta yatan pnömoni veya ARDS gibi patolojiler tedavi edilemezse, son dönemde hiperkarbi görülür. Erken dönemde sekresyon birikimi ile mücadele çok önemlidir. Solunum yetmezliğinin gelişmesini önlemek içinse erken mobilizasyon, tam ve etkili bir bronkodilatör tedavi, etkili bir pulmoner rehabilitasyon, gereken hastalarda nazotrakeal aspirasyon, temizleyici bronkoskopi ve noninvasif mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Solunum yetmezliği ilerlediğinde, tedavi için invazif mekanik ventilasyon veya "vücut-dışı membranlı oksijenasyon" (ECMO) gerekli olmaktadır.

14- Şilotoraks

Şilotoraks, plevra aralığında şilöz sıvı olmasıdır ve ameliyat sırasında duktus torasikusun yaralanması nedeniyle oluşur (23). Aşırı mediastinal diseksiyon, ileri evre (T3 ve T4) akciğer tümörlerinin ameliyatı şilotoraks olasılığını artırır. Genellikle sağ taraftadır, ama nadiren bilateral de olabilir. Tanıda, plevra sıvısında trigliseridin 110 mg/dL'nin üzerinde olması, sıvıda lenfosit yoğunluğu önemli olsa da, patognomik olarak sıvıda Sudan III boyası ile şilomikronların gösterilmesi kesin tanıyı koydurur ancak pratikte Sudan III boyası ile teyid almak çok zordur (24). Şilotoraksın tedavisinde ağızdan alımı kesmek, drenaj için toraks tüpü yerleştirmek, hastada total parenteral beslenmeye geçmek ve 15 günlük beklemeyle rağmen drenajı olan hastalarda cerrahi olarak



Şekil 8: Sağda yapılan lobektomi ardından saptanan ve konservatif tedavi ile kesilmeyen şilotoraks için torakotomi yapılan hastanın ameliyatta çekilen fotoğrafında sızan şilöz sıvı.

duktus torasikusun bağlanması önerilir (23, 24). Hastalarda, uzun süren şilotoraks kaşeksi ve genel durum bozukluğuna neden olabileceğinden, total parenteral beslenme uygun ve yeterli yapılmalıdır. Videotorakoskopik rezeksiyonlardan sonra ise şilotoraks görülme sıklığı yok denecek kadar azalmıştır.

15- Daha Nadir Görülen Komplikasyonlar

Akciğer rezeksiyonu sonrası, yukarıda belirtilenlerden başka daha nadir görülen komplikasyonlar da vardır. Bu komplikasyonlar, videotorakoskopik (endoskopik) cerrahinin yaygınlaşmaya başlamasıyla giderek daha nadir olarak görülmektedir. Her birinin tedavisi farklı yaklaşımlar gerektirmektedir, ancak genellikle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu komplikasyonlar **Tablo 1**'de listelenmiştir.

Akciğer Kanserinde Palyatif Cerrahi

Akciğer kanserine yönelik olarak planlanan girişimlerde hedef genellikle, opere edilebilen IA-IIIa evresindeki hastaları tedavi etme amacını taşıyan rezeksiyonlar yapmaktır. Ancak, tedavi edici rezeksiyon tüm hastalarda mümkün olamamaktadır. Bir grup olguda, palyatif amaçlı, hastanın semptomlarını hafifletmeye ya da yaşanabilecek muhtemel problemleri engellemeye yönelik ameliyatlara yapılması gerekebilir. Bu girişimler, genel olarak "palyatif cerrahi işlemler" olarak adlandırılabilir.

Tablo 1: Göğüs Cerrahisinde Akciğer Rezeksiyonları Sonrasında Görülen Nadir Komplikasyonlar

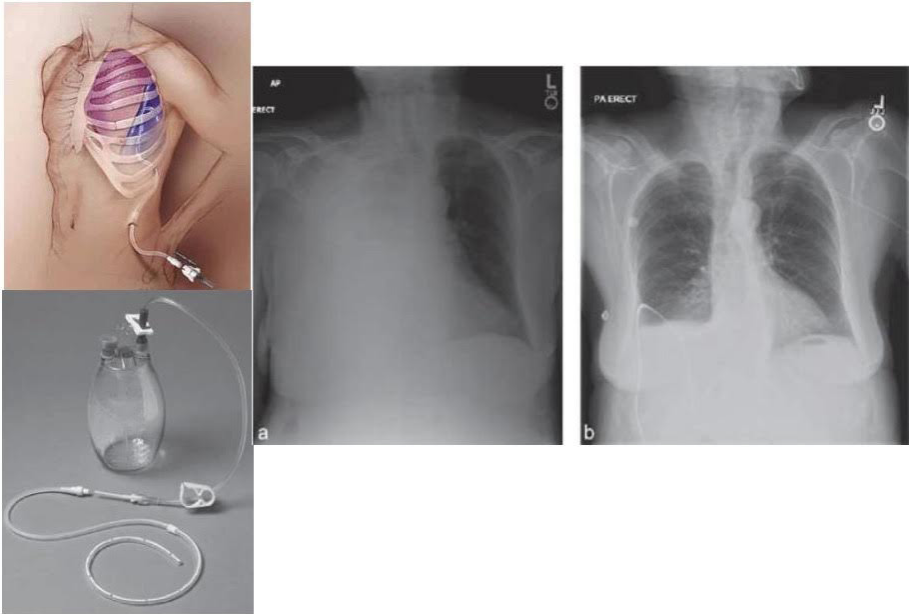
Komplikasyon
Akut solunum sıkıntısı sendromu
Frenik sinir hasarı
Rekürren sinir hasarı
Geç bronkoplevral fistül
Geç ampiyem
Geç hava yolu komplikasyonları
Kronik ağrı/kozalji/nevralji
Geç plevra efüzyonu
Pnömonektomi sonrası sendrom
Mediastinit

1- Videotorakoskopik Plörodez

Özellikle malign plevra efüzyonu olan, başka tedavilere yanıt vermeyen, drene edilmesine karşın tekrarlayan efüzyonlu hastalarda, videotorakoskopik yaklaşımla, plörodez yapılmasını da amaçlayan bir işlem yapılabilir (25). Tekrarlayan malign plevra efüzyonu, bulunduğu hemitoraksta akciğerde ateletaziye neden olmakta, hastadaki tümöre bağlı olabilecek belirtilere ek olarak dispneye de yol açmaktadır. VATS ile yapılan plörodezde, genellikle plörodez için en etkili ajan olan talk kullanılmakta ve işlem, hastaların hayat kalitesinde belirgin iyileşme sağlayabilmektedir (25).

2- Malign Plevra Efüzyonunun Tedavisinde Kalıcı Tüneli Kateter

Malign plevra efüzyonlu hastalarda drenaj, yukarıda da belirtildiği gibi, hem hayat kalitesinde iyileşme sağlamak hem de dispne olasılığını azaltmaktadır. Ancak, sıvı drenajının devam ettiği ya da tekrarladığı durumlarda sürekli yeni kateter yerleştirilmesi, zamanla enfeksiyona neden olabilmekte, çok poşlu plevral efüzyon oluşabilmekte, hastanın konforunu bozabilmektedir. Bu sıkıntıları azaltabilme amacıyla, tekrarlayan veya devam eden plevra efüzyonu bulunan hastalara, bir tünel açılarak takılan ve yerinde hasta konforunu çok bozmayacak şekilde uzun süre kalabilen, kalıcı kateterlerin yerleştirilmesi önerilmektedir (**Şekil 9**). Bu kateterlerin drenaj şişeleri dolduğunda



Şekil 9: Sağda, malign plevral efüzyon için yapılan kalıcı kateter yerleştirme işlemi ardından plevra sıvısının tama yakın drene olduğu görülmektedir.

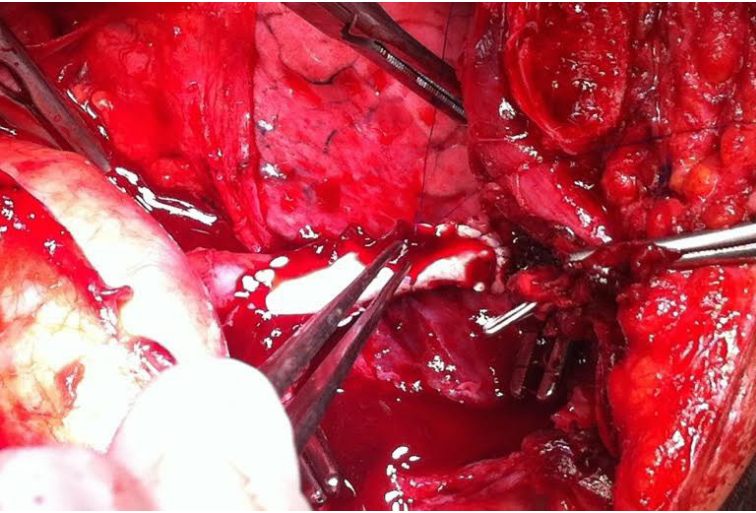
yenisi ile değiştirilebilmekte, bu da enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Ayrıca, bu uygulamanın bir grup hastada zamanla, herhangi bir ajan kullanmaksızın plörodeze de yol açtığı bildirilmiştir (26). Kalıcı kateter olmadan da standart kateter ile hızlı bir plörodez yöntemi uygulamak ve malign plevra sıvılı hastalarda ortalama bir günde drenaj ve plörodezi %90'ın üzerinde bir başarıyla sağlamak da mümkündür (27).

3- Vena Kava Süperior Sendromunda Palyasyon

Özellikle medastinuma invaze sağ üst lob kökenli akciğer kanserlilerin bir kısmında, vena kava süperiorun invazyonundan dolayı üst ekstremitelerde, yüz ve boyunda şişme, gözlerde ödem, ileri olgularda da nefes darlığı izlenir. Hastaların bir kısmı, tümör ya da metastazlarından önce bası ve dispneden kaybedilebilir. Böyle seçilmiş hastalarda palyatif amaçlı olarak vena kava (**Şekil 10**) ya da azigo-atriyal köprüleme (baypas) grefti uygulanabilir (28). Uygulanan greftler, cerrahi zamanında oluşmuş olan kollateral nedeniyle düşük akımlı olabilir ve tıkanabilir ama bazı hastalarda yeterli palyasyon sağlayabilir. Ancak, yapılacak girişimden önce mutlaka, radyoterapi ve/veya kemoterapi seçeneklerinin uygulanmış olması gerekir. Bazı hastalarda, tümörün tedavi yanıtı sonucunda palyasyona gerek kalmayabilir.

4- Mediastinal Trakeostomi

Özellikle, sağ üst lobdan ya da ana bronştan kaynaklanarak süperior mediastinal bölgeye doğru geniş invazyona neden olan hastalarda tümör distal trakeayı oblitere ede-

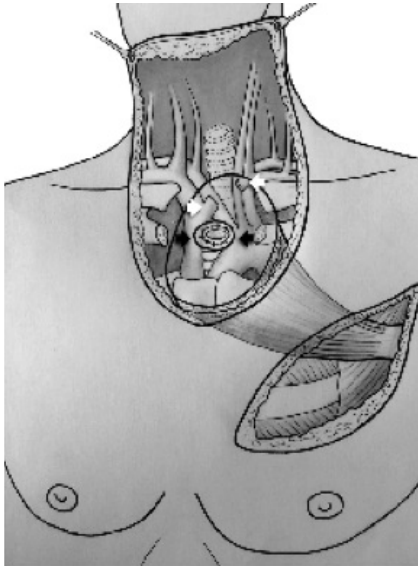


Şekil 10: Vena kava süperior invazyonu olan tümörde vena kava süperiora uygulanan greft. Bu girişim ile vena kavadaki akım tam olarak normale getirilebilir.

rek, hayatı tehdit edici dispneye yol açabilmektedir. Böyle durumlarda bazen, oldukça agresif bir palyatif ameliyat olan "mediastinal trakeostomi" yapılabilir (29). Buradaki işlem, trakea distal kısmının göğüs duvarına ağızlaştırılmasıdır ve mortalitesi yaklaşık %20 civarındadır. Bu kulak-burun-boğaz hastalıkları uzmanları tarafından yapılabilen bir işlemdir ve seçilmiş hastalarda belli bir süre palyasyon sağlayabilir (**Şekil 11**).

Özet ve Sonuç

Akciğer kanserinde cerrahi rezeksiyon, hastalarda en iyi sağkalım, hastalıksız sağkalım ve yaşam kalitesi sonucunu sağlayan tedavi şeklidir. Ancak, ameliyata bağlı komplikasyon ve mortalite oranları çok düşük değildir. Bununla birlikte, gelişen tıbbi tedaviler, cerrahi teknikler ve yeni anestezi uygulamaları sayesinde, morbidite ve mortalitede düşme izlenmektedir. Son yıllarda uygulanması giderek yaygınlaşan videotorakoskopik rezeksiyon uygulamaları da morbidite ve mortaliteyi düşürmektedir. Bütün bu gelişmelere karşın, hastayı ameliyata hazırlayan göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanlarının, hastada bulunabilecek KOAH, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyolojik problemler ile diyabet ve devam eden sigara içimi gibi mevcut komorbiditelerin etkisini en aza indirmek için ellerinden geleni yapması gerekmektedir. Özellikle sigara içen hastalarda sigaranın ameliyattan en az bir ay önce bırakılması (30) ve pulmoner rehabilitasyonun mümkünse ameliyat öncesinde ancak mutlaka ameliyat sonrasında uygulanması çok büyük önem taşır. Morbiditeyi



Şekil 11: Mediastinal trakeostominin yapılış şeması. Girişimde trakeanın distal sağ ön göğüs duvarına ağızlaştırılmaktadır.

ve mortaliteyi belirleyebilecek çok önemli bir değerlendirme şeması olan ve ERS ile ESTS'nin birlikte yayınladıkları değerlendirme kılavuzu, hastaların ameliyat sonrası bakım ihtiyacı ve muhtemel komplikasyonların önceden önlenmesine uygun klinik yaklaşım açısından da önemli bir değerlendirmeyi olanaklı kılmaktadır.

Bu değerlendirmelere ek olarak Possum, Apache, kardiyopulmoner risk indeksi (CPRI), postoperatif tahmini ürün (PPP), tahmin edilen solunumsal katsayı (PRQ), EVAD (FEV₁ ve DL_{CO} parametrelerinden elde edilmektedir) gibi skorlama sistemleri de bulunmaktadır: Bu sistemlerin amacı, hastalarda ameliyat sonrası gelişebilecek problemlerin ve mortalite olasılığının tahmin edilmesini ve ameliyatın çok yüksek risk yaratacağı hastalarda ameliyatların yapılmamasını sağlamaktır. Ancak, hiçbir sistemin mükemmel olmadığını unutmamak ve her hastayı kılavuzlar ışığı altında ancak kendine ait özellikler bütününde değerlendirmek önemlidir. Bazen tüm parametreler elde edilmiş iken, üç kat merdiven çıkıp inme egzersizinin hastada yarattığı etki, bu bulguların hepsinden daha yüksek oranlı bir doğruluk sunabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Locicero J. *Surgical treatment of non-small cell lung cancer*.In: Shields TW, Locicero J, Reed CE, Feins RH, editors. *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams & Williams: Philadelphia; 2009.p.1387-426.
2. Haithcock BE, Feins RH. *Complications of pulmonary resection*.In: Shields TW, Locicero J, Reed CE, Feins RH, editors. *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams & Williams: Philadelphia; 2009.p. 551-9.
4. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, et al. *The long-term impact of surgical complications after resection of stage I nonsmall cell lung cancer: a population-based survival analysis*. *Ann Surg* 2011 Aug;254(2):368-74.
5. Alam NZ. *Lung resection in patients with marginal pulmonary function*.*Thorac Surg Clin* 2014 Nov;24(4):361-9.
6. Miserocchi G, Beretta E, Rivolta I.*Respiratory mechanics and fluid dynamics after lungresection surgery*. *Thorac Surg Clin* 2010 Aug;20(3):345-57.
7. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. *ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)*. *Eur Respir J* 2009;32:17-41.
8. Wahba RW.*Perioperative functional residual capacity*. *Can J Anaesth* 1991 Apr;38(3):384-400.
9. Barker WL.*Natural history of residual air spaces after pulmonary resection*. *Chest Surg Clin N Am*. 1996 Aug;6(3):585-613.
10. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. *Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer*.*J Clin Oncol* 2009;27(15):2553-62.
11. Kyriess T, Wurst H, Friedel G, et al. *Reduced blood loss by aprotinin in thoracic surgical operations associated with high risk of bleeding. A placebo-controlled, randomized phase IV study*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 Jul;20(1):38-41.
12. Laursen LØ, Petersen RH, Hansen HJ, et al. *Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer is associated with a lower 30-day morbidity compared with lobectomy by*

- thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015 Jun 18. pii: ezv205.
13. Bedirhan MA, Turna A, Yagan N, Taşçı O. Aprotinin reduces postoperative bleeding and the need for blood products in thoracic surgery: results of a randomized double-blind study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 Dec;20(6):1122-7.
 14. Kara HV, Turna A, Günlüoğlu MZ, et al. Enigmatic contralateral hemothorax after left thoracotomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Oct;15(5):336-8.
 15. Akkaş Y, Yazıcı U. Postoperatif Komplikasyonlar. Erken Dönem Komplikasyonlar. Yüksel M, Balcı AE, editörler. *Göğüs Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul; 2015 s.203-11.*
 16. Conti VR, Ware DL. Cardiac arrhythmias in cardiothoracic surgery. *Chest Surg Clin N Am* 2002 May;12(2):439-60.
 17. Trela-Stachurska K1, Nestorowicz A, Kotlinska-Hasiec E, et al. Effects of unilateral PEEP on biomechanics of both lungs during independent lung ventilation in patients anaesthetised for thoracic surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47(1):1-6.
 18. Pehlivan E, Turna A, Gurses A, Gurses HN. The effects of preoperative short-term intense physical therapy in lung cancer patients: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(5):461-8.
 19. Cardillo G, Carbone L, Carleo F, et al. The Rationale for treatment of postresectional bronchopleural fistula: Analysis of 52 Patients. *Ann Thorac Surg* 2015 Jul;100(1):251-7.
 20. Graboyes EM, Bradley JP, Meyers BF, Nussenbaum B. Efficacy and safety of acute injection laryngoplasty for vocal cord paralysis following thoracic surgery. *Laryngoscope* 2011 Nov;121(11):2406-10.
 21. De Caridi G, Serra R, Massara M, et al. VAC therapy for the treatment of complex wounds after cardio-thoracic surgery. *Int Wound J* 2014 Sep 17. doi: 10.1111/iwj.12369.
 22. Ruffini E, Parola A, Papalia E, et al. Frequency and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 Jul;20(1):30-6.
 23. Chen KN. Managing complications I: leaks, strictures, emptying, reflux, chylothorax. *J Thorac Dis* 2014 May;6 Suppl 3:355-63.
 24. Tekinbaş C. Duktus Torasikus anatomisi ve şilotoraks. İç: Okten I, Kavukçu Ş, Turna A, Eroğlu A, Kayı Cangır A. editörler. *Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. s. 1551-62.*
 25. Basso SM, Mazza F, Marzano B, et al. Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results. *Anticancer Res* 2012 Nov;32(11):5131-4.
 26. van den Toorn LM, Schaap E, Surmont VF, et al. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung Cancer* 2005 Oct;50(1):123-7.
 27. Özkul S, Turna A, Demirkaya A, et al. Rapid pleurodesis is an outpatient alternative in patients with malignant pleural effusions: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Dis* 2014 Dec;6(12):1731-5.
 28. Durkovic S1, Di Chiara F, Rea F. Prosthetic azygo-atrial bypass for palliation of superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):56-8.
 29. Berthet JP, Garrel R, Gimferrer JM, et al. Anterior mediastinal tracheostomy as salvage operation. *Ann Thorac Surg* 2014 Sep;98(3):1026-33.
 30. Schmidt-Hansen M, Page R, Hasler E. The effect of preoperative smoking cessation or preoperative pulmonary rehabilitation on outcomes after lung cancer surgery: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2013 Mar;14(2):96-102.

Radyoterapinin Yan Etkileri

Şükran ÜLGER

Akciğer kanseri nedeniyle uygulanan toraks radyoterapisi genel olarak iyi tolere edilse de, hastalar bazı erken ve geç dönem yan etkiler yaşamaktadır. Toraks içinde bulunan kritik organlar arasında normal akciğer dokusu ve akciğer toksisitesi klinik olarak önemlidir. Radyoterapinin pulmoner komplikasyonları ayrı bir bölüm olarak anlatılacağı için bu bölümde diğer kritik organlar olan özofagus, kalp, spinal kord ve brakial pleksustan bahsedilecektir.

Özofagus

Toraks radyoterapisinde akut özofajit, oldukça sık karşılaşılan ve tedavi süresince en belirgin gözlenen semptomdur (1). Genel olarak iyi tolere edilse de, bazen ciddi düzeylerde dehidratasyona, kilo kaybına, hospitalizasyona ve tedaviye ara verilmesine neden olabilmektedir. Geç dönemde ülserasyon ve striktür oluşumu da gözlenebilmektedir. Ancak hastaların sadece %5'inden azında özofagusta darlık ve çok daha nadir olarak fistül oluşumunu içeren ciddi, geç toksisite izlenmektedir (2).

Akut özofajit genellikle tedavi başladıktan 2-3 hafta sonra klinik olarak disfaji, odinofaji ve substrenal ağrı şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Radyoterapi tekniği ve özofagusun aldığı radyasyon dozu, özofagus toksisitesi gelişiminde önemli faktörlerdir. Doz-hacim-toksisite ilişkisini gösteren ve uzun yıllardır kullanılan Emami ve arkadaşlarının belirlemiş olduğu bütün kritik organlar için doz tolerans limitleri, iki boyutlu radyoterapi plan verilerine dayanmaktadır (3). Halen de bazı durumlar için geçerliliğini koruyan organ tolerans limitleri verilerine göre, özofagusun 1/3'ü 60 Gy aldığı zaman 5 yılda komplikasyon görülme riski

%5'tir. Günümüzde üç boyutlu radyoterapi standart sayılmaya başlandığı için, yakın dönemde bu konuda çalışmalar yapılmış, yeni ve daha ayrıntılı doz-hacim-toksosite limitleri belirlenmiştir (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic - QUANTEC) (4). İki doz-hacim çalışmasında da doz limitleri organa özgü toksisite riski olarak belirlenmektedir.

Doz-hacim faktörlerinin yanında radyoterapi şeması da (örneğin, hiperfraksiyone –günde 1 fraksiyondan fazla tedavi– tedavi şeması konvansiyonel tedaviye göre akut özofajit riskini artırmaktadır) toksisite riskini etkilemektedir (5).

Öte yandan, radyoterapiye ait faktörler dışında hastaya ve tedaviye bağlı faktörler de özofajit gelişimi üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle eşzamanlı kemoterapi uygulaması, özofajit görülme oranını ve klinik derecesini anlamlı derecede artırmaktadır (6,7). Hastaların, reflü gibi eşzamanlı hastalıkları da semptom görülme oranlarında artışa yol açmaktadır (8). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmalarında, platin-tabanlı kemoradyoterapi alan akciğer kanserli hastaların %34'ünde akut özofajit görüldüğü belirtilmektedir (7).

Akut özofajitin tedavisi genellikle semptomlara yönelik olmaktadır. Tedavide topikal anestezipler, analjezikler, antienflamatuarlar ve anti-asitler kullanılmaktadır. Diyet modifikasyonu, kalori ve sıvı alımının idamesi için oldukça önemlidir. Mümkün olduğunca yumuşak, sulu ya da sıvı yiyecekler önerilmeli; baharatlı, acı, asitli, çok sıcak, çok soğuk ve sert yiyeceklerin tüketilmemesi gerektiği belirtilmelidir. Ayrıca hastada enfeksiyon mutlaka kontrol edilmeli ve patojenik ajana göre tedavi eklenmelidir (9).

Çalışmalarda, akut özofajit gelişme riskini azaltabilmek için doz-hacim sınırlamalarının yanında kemoprevansiyon da araştırılmıştır. Bu konuda en çok araştırılan ajan amifostindir. Küçük çalışmalarda etkili olduğu belirtilse de, çok merkezli bir faz III çalışmada grad 3 ve üzeri akut özofajit gelişme oranlarında fark gösterilememiştir. Ancak bu çalışmanın hasta tabanlı semptom analizinde, amifostin alan grupta çiğneme fonksiyonunun ve ağrının anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur (10). Amifostinin akciğer kanserli hastaların radyoterapisinde kullanımı için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Geç toksisite olarak izlenen özofagus striktürü tekrarlayan dilatasyonlarla tedavi edilebilmektedir. Fistül oluşumu, stent ya da cerrahi gerektiren, mortaliye neden olabilen ancak çok nadir görülen bir yan etkidir (8).

Kalp

Radyoterapiye bağlı kardiyotoksisiteyle ilgili bilgilerin çoğunu, meme kanseri ve lenfoma tanılı hastaların sonuçları oluşturmaktadır. Toraks radyoterapisinde ışınlanan kalp

hacmi ve doza bağlı olarak toksisite izlenebilmektedir. Akut dönemde görülen en tipik olay akut perikardittir (11). Kronik dönemde ise akut perikarditin progresyonu sonucu perikardiyal hastalık, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati ve fibrozise bağlı kapakçık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Bu geç etkiler oldukça nadir olmakla birlikte yüksek kardiyak morbidite ve mortaliteye neden olabildikleri için önemlidir (12).

Gelişen teknolojiye paralel olarak kalbe ait bütün yapılar tanımlanabilmekte ve konformal radyoterapiyle tümöre etkili doz verebilirken, kalbin aldığı doz ve belirli oranda doz alan hacim QUANTEC verilerine göre sınırlandırılabilir. Doz-hacim çalışmalarında, 25 Gy ve üzeri radyasyon dozu alan kalp hacminin %10'un altında tutulmasıyla iskemik hastalık görülme riskinin %1'in altında kalmasının sağlandığı belirtilmiştir.

Kardiyovasküler toksisite, radyoterapi dışında pek çok başka faktör tarafından da artırılmaktadır. Eşzamanlı hastalıklar, yaş, sigara kullanımı ve kemoterapötik ilaçların kardiyak yan etki görülme riskindeki artış üzerinde anlamlı etkileri vardır (8).

Radyoterapiye bağlı erken ya da geç dönem kardiyotoksistide tanı ve tedavi yaklaşımları konvansiyonel kardiyovasküler hastalıklarla aynıdır (12). Toraksa radyoterapi alan hastalarda kardiyak toksisite açısından uzun dönem izleme önemlidir.

Spinal Kord ve Brakiyal Pleksus

Radyoterapiye bağlı spinal kord toksisitesinde en belirgin olarak gözlenen geçici miyelopatidir. Kronik ilerleyici miyelit oldukça nadir rastlanılan ama etkili tedavisi bulunmayan bir toksisitedir.

Geçici radyasyon miyelopatisi genellikle radyoterapiden 1-6 ay sonra ortaya çıkan, geçici demiyelinizasyona bağlı olarak gelişen ve çoğunlukla kronik miyelite progrese olmayan, 2-9 ay içinde kendiliğinden düzelen bir toksisitedir. Hastalar genellikle boyun fleksiyonunda boyundan kollara yayılan elektrik çarpma hissinden yakınır. Bu his simetrik ve nörolojik olarak lokalize edilemez. Farklı kanser tanılarını içermekle birlikte genel olarak spinal korda doz alan hastaların %3-10 kadarında görüldüğü literatürde belirtilmektedir (13). Ayrıca genç hastalarda görülme riskinin daha yüksek olduğu da ileri sürülmüştür (14).

İlerleyici kronik miyelit çok daha düşük oranlarda görülmektedir. Spinal kord için 50 Gy radyasyon miyelit için önemli tolerans dozudur. Konvansiyonel fraksinyasyonda alınan 50 Gy'de miyelit riski %0.2 olarak belirtilmektedir. Doz yükseldikçe risk çok anlamlı oranda artmakta ve 60 Gy'nin üzerindeki dozlarda %50 oranlarına yaklaşmaktadır (15,16).

Genellikle radyoterapiden 6-12 ay sonra parezi, uyuşma hissi ve sfinkter fonksiyon bozukluğu şeklinde akut ya da yavaş seyirli olarak ortaya çıkabilmektedir (17).

Geçici miyelopatide genellikle tedaviye gerek kalmadan spontan iyileşme gözlenmektedir. Ancak ciddi rahatsızlık hisseden hastalarda nörojenik ağrı için kullanılan ilaçlar uygulanabilmektedir. Kronik miyelitin etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu noktada toksisite gelişimini engellemek çok önemlidir. Mümkün olduğunca spinal kord maksimum dozunu 50 Gy'nin altında tutmak, eşzamanlı kemoterapi alanlarda ve cerrahi öyküsü bulunan hastalarda tolerans azalacağı için kordun 45 Gy almamasını sağlamak gereklidir (4).

Periferel sinirlerde radyoterapiye bağlı toksisite ancak 60 Gy'nin üstündeki dozlarda görüldüğü için, oldukça nadir olarak izlenmektedir. Brakiyal pleksus toksisitesi, genellikle olgu sunumları şeklinde literatürde yerini alan bir radyoterapi oksisitesidir. Geçici pleksopati ve geç dönem klasik pleksopati şeklinde ortaya çıkabilmektedir (18,19). Geçici pleksopatide radyoterapiden birkaç hafta ya da ay sonra uyuşma, omuzda güçsüzlük olur. Geç dönem pleksopati, aylar ya da yıllar sonra parestezi, reflekslerde zayıflama ve güç kaybı olarak ortaya çıkabilmektedir. Geç dönem pleksopati görülen hastaların sadece %20 civarı ilerleyip ciddi ağrı ve kol paralizisine neden olmaktadır. Diğerlerinde bir yıl içinde spontan iyileşme gözlenmiştir. Tedavi yaklaşımı idiyopatik pleksopatilerle aynıdır (20).

KAYNAKLAR

1. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ Jr, Byhardt R. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer* 2011;12:245-51.
2. Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;20:27:493-8.
3. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;15:21:109-22.
4. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;1;76:3-9.
5. Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:97.
6. Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004;9:435-43.
7. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ Jr, Byhardt R. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) database. *Clin Lung Cancer* 2011;12:245-51.
8. Rengan R, Chetty IJ, Decker R, et al. Lung cancer. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW,

- editors. *Perez&Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2013: 938-73.
9. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig Dis Sci* 2001;46:746.
 10. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: RadiationTherapyOncologyGroup Trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145-54.
 11. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardiol* 2013 Nov 15;112:1688-96.
 12. Finch W, Shamsa K, Lee MS. Cardiovascular complications of radiation exposure. *Rev Cardiovasc Med* 2014;15:232-44.
 13. Leung WM, Tsang NM, Chang FT, Lo CJ. Lhermitte's sign among nasopharyngeal cancer patients after radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:187-94.
 14. Mul VE, de Jong JM, Murrer LH, et al. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinalcord in radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012;188:71-6.
 15. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1991;21:109-22.
 16. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinalcord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:42.
 17. Schultheiss TE, Stephens LC, Peters LJ. Survival in radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1765.
 18. Bowen BC, Verma A, Brandon AH, Fiedler JA. Radiation-induced brachial plexopathy: MR and clinical findings. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1932.
 19. Gillette EL, Mahler PA, Powers BE, et al. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1309.
 20. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:915.

Radyoterapinin Pulmoner Komplikasyonları

Deniz KÖKSAL

Radyoterapi (RT), akciğer kanseri tedavisinde önemli yeri olan bir tedavi modalitesidir. Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde, sınırlı evrede kemoterapi (KT) ile birlikte küratif amaçlı, yaygın hastalık evresinde palyatif amaçlı uygulanır (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde ise, her evrede yapılır; erken evrede tek başına konvansiyonel yöntemle veya stereotaktik olarak küratif amaçlı, ameliyat edilmiş olgularda N2 pozitifliği veya rezidü hastalık varlığında postoperatif olarak, lokal ileri evre hastalarda KT ile eşzamanlı küratif amaçlı ve ileri evrede palyatif amaçlı uygulanır (2-4).

Radyasyona bağlı akciğer hasarı, ilk olarak 1898 yılında, röntgenogramların keşfinden hemen sonra tanımlanmıştır. 1925 yılında ise radyasyona bağlı akciğer hasarının iki önemli formu olan "radyasyon pnömonitisi" ve "radyasyon fibrozisi" tanımlanmıştır (5). Radyasyon pnömonitisi insidansı, uygulanan tedavi protokolü ve ışınlama alanına bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, klinik olarak radyasyon pnömonitisi varlığını veya radyolojik olarak radyasyon pnömonitisi bulgusu olmasını kriter olarak alan farklı çalışmalarda, farklı insidans rakamlarına ulaşılmıştır. Akciğer kanserli hastalarda klinik olarak radyasyon pnömonitisi bulguları %5-15 hastada görülürken, radyolojik bulguların varlığı hastaların %66'sında saptanabilmektedir (6). Kuşkusuz radyolojik bulguların ne kadarının tümöre, enfeksiyona veya radyasyona bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. Kocak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, radyasyon pnömonitisi olduğu düşünülen hastaların %28'inde eşlik eden medikal durumlara (enfeksiyon, kalp hastalığı, amfizem gibi) bağlı belirsizlikler nedeniyle tanı koymada zorluklar yaşanmıştır (7). Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada,

10 yıllık bir sürede KHDAK tanısıyla RT alan 434 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %17'sinde radyasyon pnömonitisi geliştiği, ancak bu hastaların %48'inde tanısız kararsızlık olduğu anlaşılmıştır (8).

Patogenez

İyonize radyasyonun oluşturduğu enerji, dokuda güçlü kimyasal bağları kırarak reaktif serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olur. İyonize radyasyon, doğrudan toksik etkisiyle veya dokudaki su ile etkileşerek peptid, lipid ve DNA gibi hücrel moleküllere zarar vermekte, apoptotik yolları uyarıp, pulmoner epitelyal hücrelerde klonlar halinde ölüme neden olarak akciğer hasarına yol açmaktadır (5).

Radyasyona bağlı fibrozis gelişiminde, radyasyonla uyarılan hücrel sinyal transduksiyonu ve çeşitli sitokinler rol almaktadır. Klinik olarak üzerinde en çok çalışılan sitokin, dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*) beta 1 (TGF- β 1), fibroblast kollajen depozisyonunu uyarmaktadır. Önceleri RT sonrası ölçülen plazma TGF- β 1 düzeyinin, pnömonitis gelişim riskini belirleyebileceği düşünülmüşse de, sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir (9,10). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, radyasyona bağlı akciğer hasarı sonrasında, TGF- β 1 aracılığıyla histopatolojik olarak belirgin fibrozis gelişmeden önce, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (*platelet-derived growth factor*: PDGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörü (*basic fibroblast growth factor*: bFGF) gibi potent fibroblast mitojenlerinin arttığı görülmüştür (11). Araştırmacılar, fare modellerine bFGF uygulayarak radyasyona bağlı akciğer hasarını ve apoptozisi azaltmıştır (12). Radyasyon fibrozisinin patogenezinde oksijen radikalleri de rol oynamaktadır. Radyasyon pnömonisi oluşturulmuş murin modellerinde, manganez süperoksit dismutaz ekspresyonu varlığı, geç fibrotik reaksiyon gelişmesinde koruyucu olmuştur (13). Preklinik çalışmalarda ise, dokuda manganez süperoksit dismutaz ekspresyonunu artıran gen tedavisi ile birlikte torasik RT uygulandığında, radyasyona bağlı akciğer hasarı azalmıştır (14).

Radyoterapinin hemen ardından, tümör nekroz faktörü- α (*tumor necrosis factor-alpha*: TNF- α) ve interlökin 1- α (*interleukin 1-alpha*: IL-1 α), interlökin-6 (IL-6) gibi proenflamatuar sitokinler artmaktadır (15). Tedavi öncesi artmış IL-6 düzeyleri, RT'ye bağlı akciğer hasarı ile korele bulunmuştur (16). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise, interferon-gama'nın (IFN- γ), RT sonrası alınan bronkoalveolar lavaj sıvısındaki nötrofil sayısını ve protein konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (17). IFN- γ , hem nötrofil birikimini hem de fibroblast kollajen sentezini inhibe ederek, radyasyona bağlı akciğer hasarını azaltmaktadır. Radyasyon hasarı gelişme riskinin tahmini için çeşitli sitokinlerin kan düzeylerine bakılan çalışmalar yürütülmüştür. Ancak halen klinik uygulamaya girmiş, tedaviyi yönlendiren bir belirleyici bulunamamıştır (5). *Krebs*

von den Lungen-6 (KL-6) antijeni, tip II pnömositlerden ve bronşiyoler epitel hücrelerinden salınan müsin benzeri yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Serum KL-6 düzeyleri, RT alan hastalarda radyasyon pnömonitisi gelişmesini ve ciddiyetini tahminde, ciddi radyasyon pnömonitisinin erken tanısında yararlı bulunmuştur (18).

Radyasyona bağlı akciğer hasarında genetik duyarlılığın da önemi vardır (19). Metil tetrahidrofolat redüktaz geninde tek nükleotid polimorfizmi (MTHFR; rs1801133) varlığı ve ataksi telenjektazi mutasyon (*ATM*) geninde polimorfizm olması, akciğer kanseri nedeniyle RT alan hastalarda artmış radyasyon pnömonisi riski ile ilişkili bulunmuştur (20,21).

Daha nadir rastlanılan bir diğer akciğer hasarlanma biçimi, RT uygulama alanı dışında görülen hipersensitivite reaksiyonudur. Tek taraflı RT uygulanan hastalarda sıkça iki taraflı hipersensitivite reaksiyonu görülebilmektedir, ancak bu durum klinik olarak önemli radyasyon pnömonisi gelişeceğinin habercisi değildir. Araştırmacılar hem ışınlanmış hem de ışınlanmamış akciğer alanlarında CD4+ lenfositik alveolit ve artmış galyum tutulumu tanımlamışlardır (5,22).

Radyasyona Bağlı Akciğer Hasarı Gelişimini Etkileyen Faktörler

Radyasyona bağlı akciğer hasarı gelişimini etkileyen faktörler çok çeşitlidir. Bunlardan biri RT uygulama yöntemidir. Radyasyon tedavisinde hedef, hastalıklı dokuya en yüksek doz radyasyon uygulanırken, sağlıklı dokunun korunması olmalıdır. Son yıllarda geliştirilen konformal (3 boyutlu planlama) RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve stereotaktik vücut RT'si (SBRT) uygulamalarıyla radyasyon hasarının daha az olması amaçlanmaktadır (23). Radyasyona maruz kalan akciğer hacmi arttıkça radyasyon hasarı riski de artmaktadır (24). Örneğin, supraklavikular lenf nodlarının da tedavi alanına gireceği akciğer kanserli hastada ışınlanan akciğer alanının geniş olacağı açıktır.

Radyasyon dozu, radyasyon pnömonisi gelişimi açısından önem taşıyan bir diğer parametredir. V20, yani 20 Gy üzerinde radyasyon alan normal akciğer hacmi, radyasyon pnömonisi gelişim riskini belirlemede önemli bir parametredir. Ameliyat edilemeyen ve üç boyutlu RT uygulanan KHDAK'li 99 hastada, doz-volüm histogramı yanı sıra diğer klinik parametreler değerlendirilmiş ve multivaryant analizde radyasyon pnömonitisi gelişmesinden sorumlu tek bağımsız faktörün V20 olduğu bulunmuştur. V20 <22 olduğunda hiç radyasyon pnömonisi gelişmezken, V20 22-31 iken hastaların %8'inde radyasyon pnömonitisi gelişmiştir (25). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve Southwest Oncology Group (SWOG), V20 için üst sınırı %30-35 olarak belirlemiştir (5).

Günde iki fraksiyonda uygulanan RT'nin radyasyona bağlı akciğer hasarını azalttığı sistematik bir derlemede gösterilmiştir (26). Ancak bu bulguyu destekleyen yeterli

çalışma olmaması ve uygulama zorluğu nedeniyle, günde iki fraksiyonda RT uygulaması kullanım alanı bulamamıştır.

Radyoterapiye duyarlılığı artıran kemoterapötik ilaçları kullananlarda radyasyon hasarı riski artmaktadır. Ayrıca bazı ilaçlar (örn. taksanlar) da doğrudan pulmoner toksisiteye neden olmaktadır. Radyoterapi, KT ile eşzamanlı uygulandığında, ardışık uygulamaya göre daha fazla toksisiteye yol açmaktadır (27). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla eşzamanlı KT (sisplatin/paklitaksel veya sisplatin/etoposid) ve RT alan hastalar üzerinde yapılan sistematik bir derlemede, hastaların %29,8'inde semptomatik, %1,9'unda fatal pnömonitis gelişmiştir. Semptomatik radyasyon pnömonitisi gelişme riskini artıran faktörlerin ileri yaş ve paklitaksel/sisplatin KT'si kullanımı olmasına karşılık fatal pnömonitis gelişmesi riskini artıran faktörler, günlük 2 Gy'den yüksek doz uygulanması, V20 düzeyinin yüksek olması ve tümörün alt lob yerleşimli olmasıdır (28).

Akciğer kanserli hastalarda, bir radyo-duyarlılaştırıcı etki potansiyeli taşıyan gem-sitabinin RT ile birlikte kullanılması durumunda, düşük dozlarda bile ciddi pulmoner toksisite ortaya çıkmaktadır (29). Ayrıca önceden torasik RT almış olmak, akciğer fonksiyonlarında kısıtlılık, ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara içme öyküsü, kötü performans durumu ve eşlik eden hastalıklar (örn. KOAH, kollajen vasküler hastalıklar) RT toksisitesi riskini artıran hastaya ait faktörler arasında yer alır (30-32).

Son yıllarda akciğer kanseri tedavisinde sıkça kullanılmaya başlanan pemetreks-et'in RT ile etkileşimi bilinmemektedir. Ancak hem radyo-duyarlılaştırıcı, hem de radyasyon geri çağırıcı (*radiation recall*) etkisi olduğu düşünülmektedir (33). Daha önce RT alan bir hasta bu ilaçları aldığı anda öksürük ve nefes darlığı gibi semptomların yanı sıra RT uygulama alanında radyografik opasitelerin görülmesi, radyasyon geri çağırıcı etki olarak bilinmektedir. Radyasyon geri çağırıcı etki, diğer bazı KT ilaçları (etoposid, gemcitabin, paklitaksel) ile de görülebilmektedir (5).

Patoloji

Akciğer ışınlanması sonrası ortaya çıkan patolojik ve klinik değişiklikler beş fazda incelenebilir (5,34):

1. **Erken faz:** Radyasyon maruziyetinden hemen sonra saatler, günler içinde başlayan fazdır. Genellikle asemptomatiktir. Akciğer ışınlanması sonrası açığa çıkan, reaktif oksijen/nitrojen radikalleri ve proenflamatuvar/profibrotik sitokinler dokuda enflamasyona neden olur. Hiperemik ve konjesyone mukozalarda lökositik infiltrasyon izlenir, kapiller permeabilite artmıştır ve alveoler ödem gözlenir. Eksüdatif alveolitin ardından alveoler epitelyum ve endotelde dejeneratif değişiklikler ve trakeobronşiyal hipersekresyon ortaya çıkar. Tip I

pnömositlerde dökülme ve tip II pnömositlerin surfaktan salgılamasında artış gözlenir.

2. *Latent faz:* Goblet hücrelerinin sayısında artış ve siliyer disfonksiyona bağlı olarak koyu sekresyonlar birikir.
3. *Akut eksüdatif faz:* Klinik olarak radyasyon pnömonitisi fazıdır. Radyasyon maruziyetinden 3-12 hafta sonra başlar. Endotelial ve epitelyal hücrelerde dökülme, pulmoner kapillerlerde daralma, mikrovasküler trombozlar görülür. Alveoler pnömosit deskuamasyonu ve fibrinden zengin eksüdanın alveole sızması sonucu hiyalen membranlar oluşur. Endotel boyunca dev hücreler ve tip II pnömositlerde hiperplazi ve belirgin atipi izlenebilir.
4. *Ara faz:* Alveoler eksüdayonda ve hiyalen membranlarda rezolüsyon olabileceği gibi fibroblastlar tarafından kollajen depozisyonu ve intersitisyumda kalınlaşma oluşabilir. Fibroblastlar kemik iliği kökenli hücreler olup, alveoler duvar ve boşluklara göç ederek orada çoğalır ve fibrozis gelişimine neden olurlar.
5. *Fibrozis fazı:* Tedaviden 6 ay sonra belirgin hale gelir ve yıllar içinde progrese olabilir. İnterstitiyum ve alveoler boşluklarda miyofibroblastlar artmıştır. Yanı sıra kollajen artışı vardır. Alveoler boşluklardaki daralma akciğer hacminde azalmaya neden olur. Vasküler subintimal fibrozis ve distorsiyon kapiller kaybına neden olur. Kronik enfeksiyon ile komplike traksiyon bronşektazisi gelişebilir.

Ayrıca geç bir histopatolojik bulgu olarak, özellikle kontrateral akciğer etkilendiğinde, organize pnömoni gelişimi bildirilmiştir.

Klinik Bulgular

Radyasyona bağlı akciğer hasarı, tipik olarak akut radyasyon pnömonitisi ve kronik radyasyon fibrozisi olmak üzere, iki farklı klinik tablo şeklinde görülür. Akut radyasyon pnömonitisi genellikle RT'yi takiben 4-12 hafta arasında ortaya çıkarken, kronik radyasyon fibrozisi RT'den 6-12 ay sonra gelişir, 24 aydan sonra stabil kalır (5).

Radyasyon pnömonitisi olan hastalarda, semptomlar sıklıkla radyolojik bulgulardan önce başlar. Hastalar sıklıkla nefes darlığı, kuru öksürük ve düşük düzeyde ateş yakınmalarıyla başvurur (35). Nefes darlığı çoğunlukla efordadır ve hastalar bazen derin nefes alamadıklarını ifade ederler. Plöretik göğüs ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik edebilir.

RTOG/EORTC RT toksisitesi derecelendirme skalasına göre, RT toksisitesi beş düzeyde derecelendirilmektedir: 0, toksisite bulgusu olmaması; 1, asemptomatik veya

hafif kuru öksürüğün yanı sıra hafif radyolojik bulguların olması; 2, steroid tedaviye gerektiren orta düzeyde öksürük, nefes darlığı, düşük düzeyde ateş ve radyografik olarak yamalı opasiteler olması; 3, ciddi semptomlar ve yoğun radyografik değişiklikler olması ve oksijen tedavisi gerekliliği; 4, ciddi solunum yetmezliği nedeniyle ventilasyon desteği gerekliliği.

Birçok hastada pnömonitis tablosu 6-8 hafta içinde kendiliğinden düzelebilir. Semptomların yoğun olduğu hastalarda, kortikosteroid tedaviye sıklıkla iyi yanıt alınır. Eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığında radyasyon pnömonitisini KOAH alevlenmesinden ayırmak güçtür. Steroid tedavi başlamadan önce enfeksiyöz etkenler dışlanmalıdır, aksi halde steroidler enfeksiyöz süreci daha da ağırlaştırabilir. Ayırıcı tanı kesin olarak yapılamadığında, ampirik antibiyotik tedavisine başlanır, yanıt alınmıyorsa steroid tedavi eklenebilir. Her iki tedaviye de yanıt alınmıyorsa, tümör progresyonu veya lenfanjitik yayım düşünülmelidir. Ciddi radyasyon pnömonitisi, solunum yetmezliğine varacak ölçüde ağır olabilir (30).

Fizik muayenede solunum sesleri tamamen normal olabileceği gibi, raller veya plevral frotman duyulabilir. Hastaların %10'unda RT'ye bağlı az miktarda plevral efüzyon gelişebilir ve bu durumda perküsyonda matite alınabilir. RT'ye bağlı efüzyonlar çoğu zaman artma eğiliminde değildir, spontan gerilerler (5,36). Ağır hastalarda takipne, siyanoz ve pulmoner hipertansiyon bulguları saptanabilir.

Torasik RT ayrıca, plevra iritasyonu yaparak plöretik ağrıya neden olabilir. Tedavide non-steroid veya narkotik analjezikler kullanılabilir. Trakea ve bronşların iritasyonu sonucu kuru öksürük olabilir ve bu durumda da antitüsif ajanlardan yararlanılabilir. Ayrıca yüksek doz RT sonrası, nadiren bronşiyal stenoz, bronkomalazi, mediastinal fibrozis ve eşlik eden rekürren laringeal sinir hasarı olabilir (37,38).

Kronik radyasyon fibrozisine bağlı radyolojik bulgular hastaların çoğunda gözlenir. Bazı hastalarda kronik progresif dispne olabilir. Fibrozisin geri dönmesi mümkün olmadığı için tedavi semptomlara yöneliktir. Bazı durumlarda kortikosteroidler gibi anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Bazı hastalarda da oksijen tedavisi gerekebilir (36).

Tanı

Radyasyon pnömonitisi tanısı, sıklıkla, RT zamanı ile semptom ve bulguların başlaması arasındaki zaman ilişkisi, RT alanına uyan radyografik değişiklikler ve diğer tanılarının (enfeksiyon, tromboemboli, lenfanjitik yayılım, tümör progresyonu, ilaca bağlı akciğer toksisitesi, perikardit, kardiyojenik ödem, trakeoözofageal gibi) dışlanmasıyla konur (7). Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Lökosit sayısında, eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein ile laktat dehidrogenaz düzeyinde hafif artış görülebilir.

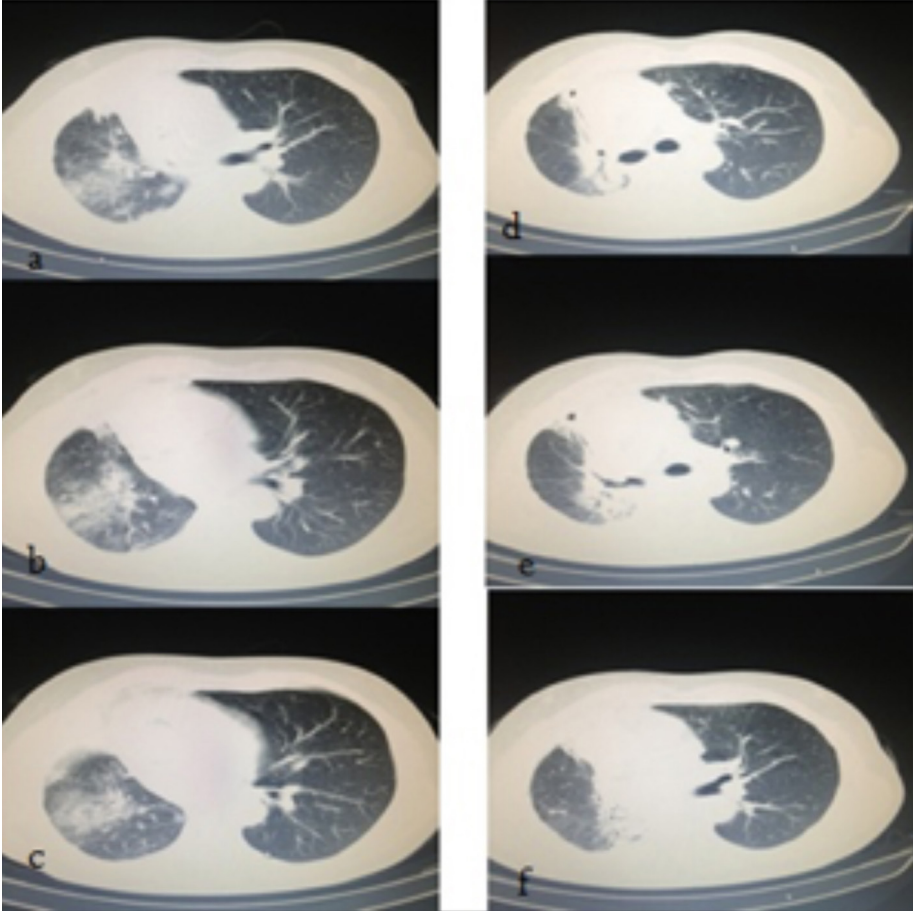
Semptomatik hastalarda, akciğer grafisi başlangıçta normal olabilir. Ancak sonrasında pulmoner hasarlanmanın fazı ile ilişkili olarak radyolojik bulgular görülebilir. Başlangıç döneminde perivasküler belirsiz infiltrasyonlar, daha sonra yamalı alveoler infiltratlar bulunur. Kronik fazda ise kaba retiküler ve yoğun opasitelerin yanı sıra hacim kaybı vardır. RT alanını belirleyen düz hat şeklindeki çizgi, radyasyon ilişkili akciğer hasarının kanıtıdır. Ancak son yıllarda kullanıma giren konformal ve stereotaktik tedavi stratejilerinde, RT ışınlarının kompleks dağılımı nedeniyle düz hat şeklindeki çizgi oluşmamaktadır. Bu tedavi modaliteleri kullanıldığında RT alanında belirsiz sınırlı fokal opasite alanları görülür (37-39).

Stereotaktik vücut RT'si sonrası gelişen radyasyon pnömonitisi çoğu olguda bir veya ikinci derece düzeyindedir ve kolayca tedavi edilebilir. Nadir olguda ciddi toksisite bildirilmiştir. Uygulanan doz ile toksisite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi ölçülen serum KL-6 ve surfaktan protein D düzeyleri ile SBRT sonrası interstisyel pnömonitis tablosu gelişmiş olmasının ciddi radyasyon pnömonitisi gelişeceğinin habercisi olduğu anlaşılmıştır (40).

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), RT'ye bağlı akciğer hasarını belirlemede akciğer grafisine göre daha duyarlıdır. RT sonrası nefes darlığı gelişen veya artan, öksüren hastada değerlendirme amaçlı çekilebilir (5,43). Ancak radyasyon pnömonitisi tanısı koymak için mutlaka gerekli değildir. Toraks BT'nin anjiyografi protokolü ile çekilmesi, pulmoner tromboemboli tanısının dışlanması için önemlidir. Toraks BT bulguları da akciğer grafisi bulguları ile korele ve hasarlanmanın fazı ile ilişkilidir. Erken dönemde, RT'nin tamamlanmasından 1-3 ay sonra, RT alan akciğer alanlarında buzlu cam dansiteleri görülebilir (**Resim 1a, b, c**). Organizasyon fazında RT alanında konsolidasyon izlenebilir. Konsolidasyon alanı tipik olarak radyasyon portuna uyar, non-anatomik düz bir sınır çizer (**Resim 1d, e, f**). Organizasyon fazında ise minimal skarlaşma ile iyileşme veya fibrozis görülebilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle RT alan hastada, RT'ye bağlı değişiklikleri rezidü tümör, tümör rekürensisi veya RT'ye bağlı değişikliklerden ayırmak güçtür. Bu durumda pozitron emisyon tomografisi ile entegre BT yararlı olabilir (44).

Toraks BT çekilmesi ile ayrıca, eşlik eden az miktardaki plevral efüzyon veya kot fraktürleri görülebilir. Nadiren radyasyon alanı dışında, hatta kontrlatéral akciğerde de radyasyon pnömonitisine bağlı opasiteler izlenebilir. Bu durum radyasyon saçılmasına, lenfatik obstrüksiyona veya hipersensitivite benzeri immünolojik reaksiyonlara bağlanmaktadır.

Solunum fonksiyon testlerinde akciğer hacimlerinde, difüzyon kapasitesinde ve akciğer kompliyansında düşüş saptanır. Solunum sayısı artar. Hava yolu direnci genellikle normaldir veya hafif artmıştır. İstirahatte alınan arter kan gazında, oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçları normal veya düşük olabilir. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmıştır. Hafif olgularda ise sadece efor sırasında hipoksemi saptanabilir.



Resim 1: Sağ torakotomi ve bilobektomi inferior yapılan hasta intraoperatif arrest olması nedeniyle hızla kapatılmıştır. Postoperatif patolojik incelemede bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastaya ait bilgisayarlı tomografi kesitlerinde; **a,b,c:** Tedavi bitiminden 6 hafta sonra akut radyasyon pnömonitisi; **d,e,f:** Tedavi bitiminden 16 hafta sonra kronik radyasyon fibrozisi bulguları görülmektedir.

Hastalarda ayırıcı tanı yapabilmek için fiberoptik bronkoskopi gerekebilir. Enfeksiyon etkenlerini saptamak amacıyla bronkoalveoler lavajdan yararlanılabilir. Klinik olarak radyasyon pnömonisi açısından atipik bulgular varlığında, transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılabilir (5). Alınan biyopsiler sıklıkla küçük olduğundan, radyasyon

pnömonisi tanısını koymak için genellikle yeterli değildir, ancak tümörün lenfanjitik yayılımı veya enfeksiyöz tanıları dışlayabilir. Radyasyon pnömonisinde, BAL bulguları nonspesifiktir. Sıklıkla lökosit sayısında özellikle de lenfosit sayısında artış izlenir. Artan lenfositler CD4 lenfositlerdir (45). Nötrofil, makrofaj ve eozinofil sayılarında da artış olabilir. Bir araştırmada, RT uygulanan hastalar akciğer grafisi bulguları normal ve anormal olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve her iki gruba da BAL yapılmıştır. İki grubun BAL bulguları karşılaştırıldığında, grafi bulguları anormal olan hastalarda BAL'de total hücre sayısı, lenfosit yüzdesi ve ICAM-1 pozitif T hücre sayısı yüksek bulunmuştur (46).

Tedavi

Radyasyon pnömonitisinin tedavisinde herhangi bir ilacın tedavi etkililiğini değerlendiren randomize prospektif çalışmalar yapılmamıştır (5). Ancak glukokortikoidler, murin modellerde oluşturulan radyasyon pnömonisinde etki göstermeleri ve klinik deneyimlerin olumlu olması nedeniyle tedavide kullanılmaktadır (47). Uzmanlar subakut gelişen radyasyon hasarı varlığında, semptomatik hastalarda glukokortikoidleri önermektedir. Ancak fibrozis gelişmiş kronik olgularda etkileri yoktur (35). Kolajen sentezini inhibe eden, depozisyonunu önleyen ve fibrozisi yavaşlatan ilaçların (kolşisin, penisilamin, interferon-gama, pirfenidon) etkililiği ise bilinmemektedir (5). Bu konuda yapılmış çalışma yoktur.

Asemptomatik veya minimal semptomları olan hastalar tedavisiz izlenebilir. Spontan iyileşmeler olabilmektedir. İzlem sürecinde semptomlar, solunum fonksiyon testleri ve radyografilerle araştırma yapılmalıdır. Semptomlar fazlaysa veya giderek artıyorsa, solunum fonksiyon testlerinde %10 veya daha fazla gerileme varsa tedavi gereklidir. Prednizon, en az 60 g/gün dozunda başlanır ve 2 hafta uygulandıktan sonra, 3-12 hafta içinde dozu azaltılarak kesilir. Tedavi kılavuzları net bir doz azaltma şeması vermemektedir. Glukokortikoidler, radyasyona bağlı organize pnömoni tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu durumda tedavi süresi uzatılabilir. Glukokortikoidlerin kesilmesi ile rekürrensler siktir. Literatürde olgu sunumları şeklinde, azatioprin ve siklosporinin radyasyon pnömonisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ajanlar, glukokortikoid tedavisini tolere edemeyen ve tedaviye refrakter olan olgularda kullanılabilir (48,49).

Pentoksifilin, amifostin ve kaptoril, radyasyona bağlı akciğer hasarını önlediği yönünde veriler olan, ancak halen tedavi kılavuzlarında yer almayan ilaçlardır (5). Pentoksifilin, trombosit agregasyonunu inhibe eden ve mikrovasküler kan akımını artıran ksantin derivativesi bir ilaçtır. Ayrıca TNF ve IL-1 inhibisyonu yoluyla immünmodülatuar ve antienflamatuar etki gösterir. Meme ve akciğer kanseri nedeniyle RT

alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bir grup hastaya pentoksifilin (400 mg, günde 3 kez) uygulanmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, pentoksifilin alan grupta radyasyon toksisitesi daha düşük oranda (%20'ye %50) saptanmıştır (50). Amifostin, normal dokuları KT ve RT'nin zararlı etkilerinden koruyan sitoprotektif bir ajandır. Erken dönemde yapılan çalışmalarda amifostinin RT etkisini azaltmaksızın radyasyona bağlı akciğer hasarını önlediği bildirilmiştir. Daha sonra bu bulgu 146 lokal ileri akciğer kanserli hastada yapılan, randomize kontrollü bir çalışmada destek bulunmuştur. Amifostin alan grupta pnömonitis belirgin olarak daha düşük (%9'a %43) bulunmuştur (51). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptoril, sıçanlarda radyasyona bağlı fibrozisi azaltan bir ilaçtır. Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada da kaptoril kullanan hastalarda radyasyon hasarı daha az görülmüştür (52).

KAYNAKLAR

1. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5Suppl):400-19.
2. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): 278-313.
3. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):314-40.
4. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):341-68.
5. Merrill WW. Radiation-induced lung injury. www.uptodate.com. Topic last updated Jun10, 2014. Erişim tarihi: 1/10/2014.
6. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1187-203.
7. Kocak Z, Evans ES, Zhou SM, et al. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(3):635-8.
8. Yirmibesoglu E, Higginson DS, Fayda M, et al. Challenges scoring radiationpneumonitis in patients irradiated for lung cancer. Lung Cancer 2012; 76(3): 350-3.
9. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(5): 1029-35.
10. Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, et al. Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77(1): 38-43.
11. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(1): 99-109.
12. Fuks Z, Persaud RS, Alfieri A, et al. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells

- against radiation-induced programmed cell death *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1994; 54(10): 2582-90.
13. Epperly M, Bray J, Kraeger S, et al. Prevention of late effects of irradiation lung damage by manganese superoxide dismutase gene therapy. *Gene Ther* 1998; 5(2): 196-208.
 14. Greenberger JS, Epperly MW, Gretton J, et al. Radioprotective gene therapy. *Curr Gene Ther* 2003;3(3):183-95.
 15. Chen Y, Williams J, Ding I, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(1 Suppl 1):26-33.
 16. Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):641-8.
 17. Rosiello RA, Merrill WW, Rockwell S, et al. Radiation pneumonitis. Bronchoalveolar lavage assessment and modulation by a recombinant cytokine. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 suppl 1):1671-6.
 18. Goto K, Kodama T, Sekine I, et al. Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2001; 34(1): 141-8.
 19. Kelsey CR, Rosenstein BS, Marks LB. Predicting toxicity from radiation therapy--it's genetic, right? *Cancer* 2012; 118(14): 3450-4.
 20. Mak RH, Alexander BM, Asomaning K, et al. A single-nucleotide polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene is associated with risk of radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic radiation therapy. *Cancer* 2012;118(14):3654-65.
 21. Zhang L, Yang M, Bi N, et al. ATM polymorphisms are associated with risk of radiation-induced pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(5):1360-8.
 22. Martín C, Romero S, Sánchez-Payá J, et al. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J* 1999;13(4):727-32.
 23. Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy for lung cancer: clinical impact of recent technical advances. *Lung Cancer* 2009; 64(1): 1-8.
 24. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):70-6.
 25. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 323-9.
 26. Roach M, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2606-12.
 27. Chakravarthy A, Johnson D, Choy H. The role of radiation, with or without chemotherapy, in the management of NSCLC. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(10 Suppl 5):93-100.
 28. Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 444-50.
 29. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, et al. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7): 845-52.
 30. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003; 67: 275-83.
 31. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 649-55.
 32. Kharofa J, Gore E. Symptomatic radiation pneumonitis in elderly patients receiving thoracic

- irradiation. *Clin Lung Cancer* 2013; 14: 283-7.
33. Bischof M, Weber KJ, Blatter J, et al. Interaction of pemetrexed disodium (ALIMTA, multitargeted antifolate) and irradiation in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1381-8.
 34. Rubin P, Casseratt GW. Respiratory system. In: *Clinical Radiation Pathology*, Vol 1, Philadelphia: WB Saunders Co; 1968.p.423-70.
 35. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004;25(1):167-77.
 36. Xie L, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation induced Lung and Heart toxicity. In: Branislav Jeremic, editor. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*. 2nd ed. Berlin Heidelberg:Springer-Verlag; 2011.p.609-25.
 37. Larici AR, del Ciello A, Maggi F, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics* 2011; 31(3): 771-89.
 38. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004; 24(4):985-997.
 39. Yamashita H, Takahashi W, Haga A, Nakagawa K. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol* 2014; 6(9): 708-15.
 40. Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. *Eur J Radiol* 2011; 79(1): 147-54.
 41. Dechambre St, Dorzee J, Fastrez J, et al. Bronchial stenosis and sclerosing mediastinitis: an uncommon complication of external thoracic radiotherapy. *Eur Respir J* 1998;11(5):1188-90.
 42. Maguire PD, Marks LB, Sibley GS, et al. 73.6 Gy and beyond: hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):705-11.
 43. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150(4):765-70.
 44. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 1376-80.
 45. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(2):361-9.
 46. Nakayama Y, Makino S, Fukuda Y, et al. Activation of lavage lymphocytes in lung injuries caused by radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):459-67.
 47. Gross NJ, Narine KR, Wade R. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis in mice. *Radiat Res*1988;113(1):112-9.
 48. McCarty MJ, Lillis P, Vukelja SJ. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest* 1996;109(5):1397-400.
 49. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med* 2002;41(9):730-3.
 50. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):213-9.
 51. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4):915-22.
 52. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, et al. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):238-43.

Bulantı ve Kusmaya Yaklaşım

Nilgün Yılmaz DEMİRCİ

Bulantı, hoş olmayan ve tanımlanması zor bir histir. Bulantıya solgunluk, soğuk terleme, tükürük salgısında artış ve taşikardi gibi otonomik semptomlar eşlik eder. Kusma ise, kompleks fizyolojik reflekslerin söz konusu olduğu, otonomik sinir sistemi ile çizgili kasların (diyafram ve abdominal kaslar) koordineli aktivasyonu sonucu gastrik, hatta intestinal içeriğin atılması durumudur. Bulantı ile kusma, klinik olarak birbirlerine eşlik etmelerine karşılık ayrı ayrı değerlendirilmesi gereken durumlardır. Profilaktik antiemetik tedaviyle kusma kontrol altına alınabilse de, bulantının kontrolü çok daha zordur. Bulantı kusmaya göre daha çok hastalığın geç döneminde görülür, daha ağırdır ve tedaviye daha dirençlidir; ayrıca genç hastalarda bulantı yaşlılara göre daha fazladır.

Kanser hastalarının çoğu küratif tedavi veya palyatif kanser bakımı sırasında bulantı ile kusma yaşayabilir. Farklı nedenlere bağlı bulantı ile kusma olabilirse de, kemoterapiye bağlı bulantı ile kusma hem çok daha ciddidir hem de daha rahatsız edicidir (**Tablo 1**). Yapılan araştırmalarda, antiemetik profilaksiye rağmen akut ve geç başlangıçlı bulantı ile kusmanın %50'den fazla görüldüğü belirtilmektedir. Kemoterapi döneminde %70-80 oranında olan bulantı ile kusma, yüksek emetojenik kemoterapi alan hastalarda %90'lara çıkmaktadır. Etkili profilaktik antiemetik tedaviyle bu oran %30'a inebilmektedir. Ayrıca hastaların %10-44'ünde beklenti bulantı-kusması olduğu, %25-50 hastanın ise bu nedenle tedaviyi terk ettiği belirlenmiştir.

Bulantı ve kusma, iyi bir şekilde kontrol edilmezse tedavi sürecini ciddi derecede etkiler (**Tablo 2**) ve çeşitli komplikasyonlara (**Tablo 3**) yol açar.

Tablo 1: Kanser Hastalarında Bulantı ve/veya Kusma Nedenleri

Parsiyel veya tam barsak obstrüksiyonları
Vestibüler disfonksiyon
Beyin metastazı, meninks irritasyonu
Elektrolit imbalansı (hiperkalsemi, hiponatremi, hiperglisemi)
Üremi
Opiatlar gibi aynı anda alınan diğer ilaçlar
Tümörün kendisine veya kemoterapiye bağlı (örn. vinkristin) veya diğer nedenlere bağlı (örn. diabetes mellitus) gastroparezi
Psikofizyolojik faktörler (anksiyete, beklenti bulantı-kusması)
Enfeksiyonlar
Mukozal irritasyon

Tablo 2: Bulantı ve/veya Kusmanın Tedavi Sürecine Etkileri

Metabolik dengesizlik
Fonksiyonel durum ve kendine bakabilme yetisinde azalma
Malnütrisyon
Anoreksi
Performans durumunda ve mental durumda azalma
Tedaviye ve sonraki kemoterapi seanslarına uyumsuzluk
Tedaviyi terk

Tablo 3: Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma Komplikasyonları

Dehidratasyon
Elektrolit dengesizliği
Beslenme bozukluğu
Özofagus rüptürü
Aspirasyon pnömonisi
Kemoterapi uyumsuzluğu
Yaşam kalitesi bozukluğu
Sağkalımın etkilenmesi

Bulantı ve Kusmanın Patofizyolojisi

Bulantı ile kusma yapısal, psikolojik, metabolik ve kimyasal kaynaklı olabileceği gibi bu faktörlerin kombinasyonundan da kaynaklanabilir. Bulantı mekanizması subjektif özelliği nedeniyle tam olarak açıklanamamaktadır ama kemoterapiye bağlı kusmanın mekanizması daha iyi bilinmektedir. Kusma, çeşitli yollarla ve nörotransmitter reseptörlerin aktivasyonunu içeren karmaşık bir sürecin uyarılması sonucu meydana gelir. Emetik yanıtın oluşmasındaki en önemli nöroreseptörler serotonin (5-hidroksitriptamin-HT), substans-P (nörokinin-1), dopamin, asetilkolin, kortikosteroid, kannabinoid, opiat, histamin; en önemli nörotransmitterler ise dopamin, serotonin ve substans-P'dir.

Dopamin: Dopamin reseptörlerinden özellikle D2 ve D3 reseptörleri bulantı ile kusma patofizyolojisinde rol oynar. **Serotonin:** Kusmada rol oynayan en önemli mediyatör olup 7 ana reseptör grubu vardır. Bulantı ve kusmada en çok rol oynayan reseptörü 5-HT₃'tür ve en çok gastrointestinal sistem (GIS) ile traktus solitarius'ta bulunur. **Substans-P:** Taşikinin grubu nörotransmitter olup reseptörü NK-1'dir. Substans-P kolinerjik nöronları uyararak vazodilatasyona, salgı sekresyonu artışına ve düz kas kasılmasına neden olur.

Kusma merkezi medulla oblongatada yer alır ve kan-beyin bariyeri vardır. Kusma merkezi, sınırları iyi belirlenmiş bir alan halinde değil, birbirleri ile iletişim halinde olan nöral bir ağ şeklinde çalışır. Kemoreseptör trigger zon (CTZ), postrema bölgesinin daha yaygın bilinen adıdır ve 4. ventrikül tabanında yer alır. Kan-beyin bariyerinin dışında kalır. Hem serebrospinal sıvı hem de kan kaynaklı emetik uyarılara duyarlıdır. Mukozal veya dolaşımsal uyarılar sonucu barsak hücrelerinde 5-HT₃, substans-P gibi mediyatörler ortaya çıkar. Gastrointestinal sistem (GIS) kaynaklı nörotransmitterlerin ve bazı kemoterapötik metabolitlerinin kan-beyin bariyeri dışında olan CTZ'yi doğrudan etkilediği düşünülmektedir. Medulladaki kusma merkezine CTZ, farenks, GIS (vagal aferent uyarılar ile) ve serebral korteksten gelen aferent uyarılar kusmayı tetikler. Kusma merkezinden salgı merkezine, solunum merkezine, abdominal kaslara ve kafa çiftlerine gönderilen aferent impulslar ile kusma ortaya çıkar.

Tedaviyle Ortaya Çıkan Bulantı ve/veya Kusma Tipleri

Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma

- Akut başlangıçlı bulantı ve/veya kusma: İlk birkaç dakika ile ilk 24 saat içinde oluşan bulantı ve kusmadır. Beşinci-altıncı saatlerde doruğa ulaşır. Oluşan bulantı ile kusmalar son derece ciddidir; etkili bir tedavi rejimi uygulanmalıdır.
- Gecikmiş bulantı ve/veya kusma: İlaç alımını takiben ilk 24 saatte sonra baş-

lar; 5-7 güne kadar uzayabilir. En çok 48.-72. saatlerde görülür. Sıklıkla sisplatin, karboplatin, siklofosamid ve/veya doksorubisin ajanlarıyla ortaya çıkar. Sisplatin içeren rejimlerde 6-7 gün sürebilir.

- c. Beklenti bulantı ve/veya kusması: Beklenti bulantı-kusması, öğrenilmiş ya da durumsal yanıtlardır ve genellikle iyi kontrol edilemeyen bulantı-kusmalardan sonra görülür. Limbik bölge beyin korteksinin içindedir ve dolaylı yoldan bulantı-kusmayı başlatır. İlk kemoterapi kürlerinde bulantı-kusması yeterli tedavi edilmemiş hastaların ortaya çıkan beklentisel ve öğrenilmiş yanıtlarından bu bölge sorumludur. Bu durumda bulantı-kusma, doğrudan etki yaratan uyarılardan çok psikolojik bileşenle ilişkilidir. Görülme oranı %18-57'dir ve gençlerde daha fazladır. Genel olarak da bulantı daha sıktır.
- d. Ani gelen bulantı ve/veya kusma (breakthrough emesis): Yeterli profilaktik tedaviye rağmen ansızın ortaya çıkan bulantı ile kusmalardır. Kurtarma tedavisi gerektirir.
- e. Refrakter bulantı ve/veya kusma: İlk siklularda anti-emetik profilaksinin ve/veya kurtarma tedavisinin yetersiz kaldığı bir sonraki kemoterapi siklusuna kadar olan sürede bulantının devam etmesidir.

Radyoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma

- a. Radyoterapiye bağlı bulantı ve/veya kusma, alınan total dozun ve ışınlanan dokunun büyüklüğü ile ilişkilidir.
- b. Tüm vücut veya üst abdomen ışınlanması alan hastalarda bulantı ve/veya kusma daha fazladır. Gastrointestinal sistem hücreleri radyoterapiye oldukça duyarlıdır.

Bulantı ve Kusmayı Etkileyen Risk Faktörleri

1. Hastaya bağlı özellikler
 - Yaş: Çocuklar ve 30 ve daha ileri yaş
 - Cinsiyet: Kadın cinsiyette daha fazla
 - Bulantı/kusma öyküsü: Geçmişte taşıt tutması, hiperemesis gravidarum, Menier hastalığı olanda daha fazla
 - Alkol alışkanlığı: Yarattığı risk düşüktür
 - Geçmiş kemoterapi sikluslarında yetersiz anti-emetik tedavi alan ve kontrolü kötü olan hastalarda daha sık
2. İlaça bağlı risk faktörleri
 - Kemoterapi ilaçlarının türü ve sayısı
 - İlacın ematojen potansiyeli (ematojenik etkilerine göre kemoterapi ajanları **Tablo 4**'te verilmiştir)

- Uygulama şekli (IV, PO)
- İlacın dozu (yüksek doz, düşük doz, bölünmüş doz)

Tablo 4: Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve/veya Kusma Komplikasyonları		
Yüksek Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde >%90)		
Sisplatin (>50 mg/m ²) Dakarbazin Siklofosfamid (>1500 mg/m ²) Streptozosin Altreamin İfosfamid ≥2 g/m ²	AC kombinasyonları (adriamisin/siklofosfamid) Karmustin (>250 mg/m ²) Prokarbazin (oral) Doksorubisin ≥60 mg/m ² Epirubisin >90 mg/m ² Mekloretilamin	
Orta Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde %30-90)		
Amifostin (>300 mg/m ²) Arsenik trioksit Azasitidin Bendamustin Busulfan Doksorubisin (<60 mg/m ²) Epirubisin (≤90 mg/m ²) Etoposid (oral) Mitoksantron Oksaliplatin	İdarubisin İfosfamid (<2 g/m ²) İmatinib İrinotekan İnterferon alfa (≥10 milyon IU/m ²) Karboplatin Krizotinib Metotreksat (≥250 mg/m ²) Daunorubisin	Siklofosfamid (≤1500 mg/m ² veya oral) Prokarbazin Temozolamid Vinorelbin (oral) Karmustin (≤250 mg/m ²) Klofarabin Sitarabin (>200 mg/m ²) Daktinomisin Melfalan
Düşük Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde %10-30)		
Ado-trastuzumab emtansin Amifostin (≤300 mg/m ²) Aldeslökün (≤12 milyon IU/m ²) Brentuksimab vedotin Dosetaksel Doksorubisin (liposomal) Mitomisin-C Mitoksantron Omasetaksin	Eribulin Etoposid Floksuridin Fludarabin (oral) Gemsitabin Kabazitaksel Karfilzomib Kapesitabin Metotreksat (>50 mg/m ² <250 mg/m ²)	Setuksimab Sitarabin 100-200 mg/m ² Paklitaksel Pemetrekset Pentostatin Pralatreksat Topotekan 5-Fluorourasil
Minimal Ematojenik Potansiyel (etkili antiemetik profilaksi verilmediğinde <%10)		
Alemtuzumab Bevasizumab Bleomisin Bortezomib Busulfan Dasatinib Erlotinib Etoposid	Hidroksiüre L-Asparaginaz Metotreksat <50 mg/m ² Setuksimab Sorefenib Sunitinib Sitarabin < 100 mg/m ² Gefitinib	Rituksimab Talidomid Trastuzumab Tioguanin Vinkristin Vinorelbin

Bulantı-Kusmanın Önemi ve Değerlendirilmesi

Hastanın semptom deneyimini değerlendirirken yalnızca bulantı ve kusmanın sıklığı değil, yoğunluğu ile şiddeti, süresi ve algılanan semptom sıkıntısı da değerlendirilmelidir. Bulantı-kusmanın olmaması total kontrol, hiç kusma epizodunun olmaması tam kontrol (özellikle ilk 24 saatlik dönemde), 1-2 kusmanın olması majör kontrol, üç-beş kusmanın olması minör kontrol olarak belirtilebilir. NCI CTC'ye (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) göre bulantı-kusma derecelendirilmesi **Tablo 5**'te verilmiştir.

Bulantı ile Kusma Kontrolünün Temel İlkeleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Ana hedef bulantı ve kusmanın oluşmadan önlenmesi olmalıdır. Orta ve yüksek emetojenik etkili kemoterapi alan olgularda bulantı ve kusma riski, yüksek etkililerde son kemoterapi dozundan en az 3 gün, orta etkililerde son dozdan en az 2 gün daha devam eder. Bu nedenle koruyucu tedavi bu dönemlerin hepsini kapsamalıdır. Anti-emetik ilaçlar oral, IV, rektal, IM veya transdermal yolla verilebilir. Oral ve IV

Tablo 5: Bulantı-Kusma Şiddetinin Derecelendirilmesi (NCI CTCAE bulantı kusma için derecelendirme v4).

Yan Etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Bulantı	Yeme alışkanlıklarında değişme olmaksızın iştah azalması	Belirgin kilo kaybı, dehidratasyon veya malnütrisyon olmaksızın oral alımın azalması	Tüple besleme, TPN veya hospitalizasyon gerektiren yetersiz oral alım		
Kusma	24 saat içinde 5 dakika aralıklarla 1-2 kusmanın olması	24 saat içinde 5 dakika aralıklarla 3-5 kusmanın olması	Tüple besleme, TPN veya hospitalizasyon gerektiren 24 saat içinde 5 dakika aralıklarla ≥ 6 kusmanın olması	Hayatı tehdit eden, acil müdahale gerektiren durumlar	Ölüm

(TPN: Total parenteral nütrisyon)

anti-emetik ajanlar uygun dozda kullanıldığında aynı etkililiğe sahiptir. Eşit derecede güvenli, etkili ve maliyet-etkin ajanlar tercih edilmelidir.

Verilme seçeneği hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Kullanılacak anti-emetik ajanların olası toksisiteleri göz önünde tutulmalıdır. Anti-emetik rejimler oluşturulurken uygulanacak kemoterapinin emetik potansiyeli, daha önceki anti-emetik kullanımı ile edinilen tecrübe ve hastaya ait spesifik risk faktörleri göz önüne alınmalı, kemoterapi dışı hasta ve hastalığa ait bulantı ile kusma nedenleri gözden geçirilmelidir. Bulantı ve kusmanın etkili bir şekilde önlenmesi ve ona yönelik anti-emetik tedavi planlaması zorunludur. Etkili tedaviye kemoterapiden önce başlanmalıdır. Anti-emetiklerin günlük kullanımı, imatinib gibi çok uzun süreli tedavi alımlarında önerilmemektedir.

Bulantı-Kusma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Tedavi Yaklaşımları

Serotonin reseptör antagonistleri

Ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron ve palonosetron bu grupta yer alan ilaçlardır. Akut bulantı-kusma tedavisinde, orta ve yüksek emetojenik potansiyele sahip kemoterapiler için günümüzün en etkili ilaçlarıdır. Geç bulantıda etkileri düşüktür. Yüksek düzeyde emetojenik etkili kemoterapi rejimlerinde %50-70, orta etkili emetojenik rejimlerde ise %70-80 başarı sağlarlar. HT3 reseptörleri GİS ve traktus solitarius'ta yüksek konsantrasyonda bulunmanın yanı sıra santral ve periferik sinir sisteminde de bulunmaktadır. Hem anti-emetik etkileri hem de gastrik prokinetik etkileri vardır. Birincil etkilerini 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek ve GİS üzerinden meydana gelen periferik etkiyi önleyerek gösterirler. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada ve bazı metaanalizlerde dört eski setronun (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron) terapötik olarak eşdeğer etkililiğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Palonosetron 2003'ten beri kullanılmaktadır; 5-HT₃ reseptörlerine 30-100 kat daha fazla bir afiniteyle bağlanır. Yarılanma ömrü 40 saattir (diğer antagonistlerden anlamlı derecede fazla). Yüksek ve orta düzeyde emetojenik kemoterapi tedavilerinde hem akut hem de geç dönem bulantı-kusmalarda palonosetronun diğerlerine göre çok daha etkili olduğu gösterilmiştir. Serotonin antagonistleri oral ve IV kullanılır. Uygun dozda kullanılmaları durumunda oral ve IV formları eşit etkiye sahiptir. Tedaviden 30-60 dakika önce verilmelidirler. Ondansetronun dil üzerinde eriyebilen formülasyonu, disfaji ve anoreksi durumlarında kolaylıkla kullanılabilir. FDA granisetronun transdermal kullanımını onaylamıştır. Transdermal materyal 34,3 mg granisetron içerir ve kemoterapinin ilk dozundan 24-48 saat

önce uygulanması önerilmektedir. Anti-emetik 5-HT-3 antagonist rejime deksametazon eklenmesi ile 5-HT3 antagonistlerinin etkisi artırılır. Sık görülen yan etkileri konstipasyon, baş ağrısı ve karaciğer fonksiyonlarında geçici bozulmadır. Dikkat edilmesi gereken diğer durumlar ise şunlardır: Ondansetron QT aralığı uzamasına neden olabileceği için hızlı infüzyonla ve tek seferde 32 mg gibi yüksek dozda verilmemelidir. 75 ve daha ileri yaştaki hastalarda başlangıç dozu 8 mg'ı, <75 yaş hastalarda başlangıç dozu 16 mg'ı geçmemelidir. 50 veya 100 ml serum fizyolojik içinde 15 dakikada verilmelidir. IV dolasetron QT aralığı uzamasına yol açtığı için, IV formunun kemoterapiye bağlı bulantı ve/veya kusmanın tedavisinde kullanımı kontrendikedir. Oral formu da yakın elektrolit ve kardiyak monitörizasyon ile kullanılabilir.

Nörokinin-1 (NK-1) Reseptör Antagonisleri (RA)

Aprepitant ilk kez 2003 yılında FDA onayı alan, bilinen tek NK-1 reseptör antagonis-tidir. Santral sinir sisteminde NK-1 reseptörlerine substans-P'nin bağlanmasını bloke eder.

Fosaprepitant 2008 yılında kullanıma giren aprepitantın IV formudur. Aprepitant yüksek emetojenik potansiyelli kemoterapi alan hastalarda, 5-HT3 antagonis-ti ve deksametazon ile kombine kullanıldığında akut ve gecikmiş bulantı, özellikle sisplatin içeren rejimlerde çok iyi kontrol altına alınır. Yeni bir metaanalizde standart anti-emetik tedaviye NK-1 RA eklenmesiyle 0-120 saatlik emetik epizotun ve kurtarıcı ilaç gereksiniminin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Aprepitant kemoterapinin 1. gününde kemoterapiden önce 125 mg/gün, daha sonra 2. ve 3. günlerde 80 mg/gün kullanılır. Kronik kullanımda etkililiğini ve güvenliliğini gösteren bir çalışma yoktur. Bir randomize çalışmada, tek doz 150 mg IV fosaprepitantın 3 günlük oral aprepitantla benzer etkililikte olduğu anlaşılmıştır. Rolapitant ve netupitant, klinik çalışmaları devam eden diğer NK-1 RA'lardır.

En sık görülen yan etkileri yorgunluk, hıçkırık, asteni ve dispepsidir. Aprepitant primer sitokrom P-450 3A4, minör olarak sitokrom P-450 1A2 ve P-450 2CP sistemi üzerinden metabolize olur. Bazı ilaçların metabolizmasında değişikliğe ve plazma konsantrasyonlarında oynamalara yol açar. Pimozid, terfenadin, astemizol ve sisaprid sitokrom P-450 3A4 sistemi üzerinden metabolize oldukları için, kesinlikle aprepitant ile birlikte alınmamalıdır. Kombinasyonları kontrendikedir, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Warfarin deksametazon, metilprednizolon ve oral kontraseptiflerle etkileşir. Bu etkileşmeler oral kullanımlarda her zaman daha fazladır. Warfarin sitokrom P-450 2CP sistemi üzerinden metabolize olduğu için, aprepitant ile birlikte kullanımında INR düzeylerinde %15'lik bir azalma olur. Deksametazon ise sitokrom P-450 3A4 sistemi üzerinden metabolize olur ve aprepitant ile kullanımında plazma düzeylerini artırır. Bu

nedenle aprepitant ile birlikte kullanımında yeni kılavuzlarda dozu azaltılmıştır. Ketokonazol, itrakonazol ve eritromisinle birlikte kullanıldığı durumlarda aprepitantın kan düzeyleri artar. Karbamazepin, rifampin ve fenitoinle birlikte kullanımında aprepitant düzeyleri düşer.

NEPA (300 mg netupitant ve 0,5 mg palonosetron) oral sabit dozlu bir kombinasyon olup Ekim 2014'te FDA tarafından onaylanmıştır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında aprepitant veya fosaprepitant içeren rejimlere alternatif olabileceği bildirilmiştir. NEPA ve tek başına palonosetronun kullanıldığı bir çalışmada, NEPA'nın bulantı-kusmada tam kontrol sağlaması tek başına palonosetrona göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Diğer Antiemetik Etkili Ajanlar (Düşük Etkililer)

Bu ilaçların anti-emetik etkileri düşük, yan etkileri yüksektir. Daha çok düşük emetojenik potansiyele sahip kemoterapilerin emezis profilaksilerinde ya da *breakthrough* emezisin kurtarma tedavilerinde tercih edilirler.

Kortikosteroidler

Antiemetik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Diğer anti-emetik ajanların etkilerini artırır. Sitotoksik ilaçların kan-beyin bariyerinin permeabilitesini artırmasını engellemeleri, önemli bir özellikleridir. Ayrıca deksametazon, bulantıda rol alan vazopresin düzeyini düşürmektedir. Prostaglandin düzeylerini azaltarak da etki ettiği düşünülmektedir. Anti-emetik etkileri orta derecededir. En çok deksametazon ile metilprednizolon kullanılır.

Benzamidler

En sık kullanılanı metaklorpramid. Prokinetik olup 5-HT₃ ve D₂ reseptörleri bloke ederek etki eder. Geç emeziste oldukça etkilidir. Gençlerde daha belirgin ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

Benzodiazepinler

Belirgin anti-emetik özellikleri yoktur (örn. lorazepam ve alprazolam). Sedatif, anksiyolitik ve amnestik etkileriyle bulantı ve kusmanın önlenmesine katkıda bulunurlar. Lorazepam beklenti emezisinin önlenmesi ve tedavisinde sık kullanılan bir ajandır.

Olanzapin (Rexapin®, Zyprex®) bir yeni nesil antipsikotik antidepresan olup dopamin ve 5-HT₂ reseptörleri dışındaki D, ACH, H₁ ve 5-HT reseptörleri antagonize eder. Birçok farklı reseptörü birden bloke eder. Akut, geç ve refrakter emeziste etkili olduğu gösterilmiştir. Bir faz III çalışmada, olanzapin (10 mg olanzapin 1.-4. gün, palonosetron, deksametazon) ve aprepitant (125 mg 1. gün, 80 mg 2.-3. gün, pa-

lonosetron, deksametazon) rejimleri karşılaştırılmış ve akut ile geç dönem kusmada etkilerinin benzer ama geç dönem bulantı kontrolünde olanzapin rejiminin daha etkili olduğu bulunmuştur (%69'a %38). Yaşlı hastalarda son derece dikkatli kullanılması gerekir.

Gabapentin

Antikonvülsan bir ajandır. Randomize çift-kör bir çalışmada, yüksek veya orta emetojen kemoterapi alan olgularda anti-emetik rejime (ondansetron, deksametazon, ranitidin) gabapentinin eklenmesinin etkisi ve güvenliliği araştırılmış ve plasebo eklenen gruba göre gabapentin alanlarda bulantı ve/veya kusma kontrolünün daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

Fenotiyazinler ve Butirofenonlar

Butirofenon grubundan olan haloperidol ve droperidol ile fenotiyazinler CTZ'daki dopaminerjik reseptörleri bloke ederler. Anti-emetik etkileri zayıf olduğu için diğer ilaçlarla kombine edilirler. Sedasyon, akatizi ve akut distonik reaksiyonlar en sık görülen yan etkileridir.

Bulantı-Kusma Kontrolünde Önerilen Farmakolojik Tedaviler

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology gibi gruplar, anti-emetik tedavi için kılavuzlar oluşturmuştur. **Tablo 6'**da kemoterapiye bağlı oluşan bulantıda önerilen tedavi şekilleri sunulmaktadır.

Akut ve Geç Emezis

Akut emezisin önlenmesinde anti-emetik tedaviye kemoterapiden önce başlanmalı ve ilk 24 saati içine alacak şekilde planlanmalıdır. Yüksek emetojenik potansiyele sahip ajanlar kullanılıyorsa mutlaka kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Proklorperazin ve metoklorpramid kullanılacağı zaman hastalar distonik reaksiyonlar açısından çok dikkatli izlenmelidir. Difenhidramin 25-50 mg oral veya İV 4-6 saat arayla, distonik reaksiyon varlığında uygulanabilir. Geç emezis özellikle sisplatin içeren rejimlerde siktir, genellikle akut dönemde görülen bulantı-kusmanın yeterince kontrol edilemediği hastalarda ortaya çıkar. Gecikmiş emezis için en iyi tedavi önlemektir. Yüksek emetojenik ilaçlardan oluşan bir kemoterapide, bütün siklus boyunca emetik tedaviye devam edilse bile bulantı-kusma oluşabilir. Bu durumda profilaksi stratejisi kemoterapinin tamamlanmasından 2-3 gün sonraya uzatılabilir. Palonosetronun gecikmiş emeziste kullanımına dair henüz yeterince veri yoktur.

Tablo 6:
Yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde akut emezis tedavisi
<p>Birinci gün</p> <p>Nörokinin 1 antagonisti içeren rejim:</p> <ul style="list-style-type: none"> + 5-HT₃ reseptör antagonisti <ul style="list-style-type: none"> • Granisetron 2 mg PO günlük veya 1 mg PO BID, 0,01 mg/kg (maks 1 mg) IV • Ondansetron 16-24 mg PO veya 8-16 mg IV • Tropisetron 5 mg PO • Dolasetron 100 mg PO • Palonosetron 0.25 mg IV + Deksametazon 12 mg PO, IV + Nörokinin 1 antagonisti <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg PO • Fosaprepitant 150 mg IV ± Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir ± PPI veya H₂ bloker
Yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde gecikmiş emezis tedavisi
<p>2.-4. günler</p> <p>Deksametazon 8 mg PO, IV</p> <p>Aprepitant 80 mg PO 2. ve 3. günler</p> <p>± Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir</p>
Yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde akut ve gecikmiş emezis tedavisi
Olanzapin içeren rejim
<ul style="list-style-type: none"> + Olanzapin 10 mg PO 1.-4. gün + Palonosetron 0,25 mg IV 1. gün + Deksametazon 20 mg IV 1. gün ± Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir ± PPI veya H₂ bloker
Orta emetojenik riskli kemoterapilerde akut emezis tedavisi
<p>Birinci gün</p> <ul style="list-style-type: none"> + 5-HT₃ reseptör antagonisti <ul style="list-style-type: none"> • Granisetron 2 mg PO günlük veya 1 mg PO BID, 0,01 mg/kg (maks 1 mg) IV • Ondansetron 16-24 mg PO, 8-12 mg IV • Tropisetron 5 mg PO • Dolasetron 100 mg PO • Palonosetron 0,25 mg IV + Deksametazon 12 mg PO, IV + Ve/veya NK 1 antagonisti + Lorazepam 0,5-2 mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir + PPI veya H₂ bloker

Tablo 6: devamı**Orta emetojenik riskli kemoterapilerde geç emezis tedavisi**

5-HT₃ reseptörü antagonisti monoterapisi (1. gün palonosetron kullanılmadıysa)

- Granisetron 1-2 mg PO, 1 mg PO BID, 0,01 mg/kg (maks 1 mg) IV
- Ondansetron 8 mg PO BID, 16 mg PO, 8 mg (maks 32 mg) IV
- Tropisetron 5 mg PO
- Dolasetron 100 mg PO

VEYA

Steroid monoterapisi

- Deksametazon 8 mg PO, IV veya 4 mg PO, IV BID

VEYA

İlk gün kullanıldıysa NK 1 antagonisti + steroid

- Aprepitant 80 mg PO 2 ve 3. günler + deksametazon 8 mg PO veya IV

± Lorazepam 0,5-2 mg PO,IV, SL 4-6 saatte bir

± PPI veya H₂ bloker

**Orta emetojenik riskli kemoterapilerde akut ve gecikmiş emezis tedavisi
Olanzapin içeren rejim**

- Olanzapin 10 mg PO 1.-4. gün
- Palonosetron 0,25 mg IV 1. gün
- Deksametazon 20 mg IV 1. gün
- ± Lorazepam 0,5-2mg PO, IV, SL 4-6 saatte bir
- ± PPI veya H₂ bloker

Düşük emetojenik riskli kemoterapilerde akut-geç emezis tedavisi

Akut

- Deksametazon 12 mg PO, IV
- Metoklopromid 20-40 mg PO 4-6 saatte bir veya 1-2 mg kg IV 3-4 saatte bir + difenhidramin 25-50 mg PO, IV 4-6 saatte bir
- Proklorfenazin (antipsikotik) 10 mg PO
- 5-HT₃ reseptör antagonisti
 - Granisetron 2 mg PO günlük, 1mg PO BID
 - Dolasetron 100 mg PO günlük
 - Ondansetron 16-24 mg PO günlük
- ± Lorazepam 0.5-2 mg PO, IV 4-6 saatte bir
- ± PPI veya H₂ bloker

Gecikmiş

- Profilaksi yok

Minimal emetojenik riskli kemoterapilerde akut-geç emezis tedavisi

Rutin profilaksi önerilmez.

Ani Gelen Bulantı-Kusma (Breakthrough Emezis)

Ani gelen bulantı ile kusma, refrakter emezise dönüşme riski taşıması yüzünden tedavisi zor bir durumdur. Tedavide genel ilke, farklı ilaç sınıflarından olan ek ajanların devreye sokulmasıdır. Ani gelen bulantı ile kusmada ilaçların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

İlaçların oral yoldan verilmesi, sürmekte olan kusma nedeniyle uygun değildir, rektal veya IV tedavi tercih edilmelidir. Ani gelen kusma ve bulantı kontrol altına alınırsa mevcut tedavi bir düzen içinde aksatılmadan sürdürülmelidir. Sıvı replasmanı ile yeterli hidrasyon mutlaka sağlanmalı ve olası elektrolit dengesizlikleri dikkatle izlenmelidir. Bir sonraki kür öncesinde hasta, beyin veya GİS metastazı, elektrolit dengesizlikleri veya eşlik eden diğer eşzamanlı hastalıklar açısından tekrar değerlendirilmelidir. Kullanılmakta olan 5-HT3 antagonisti bir başkası ile değiştirilebilir, doz veya ilacın verilme sıklığı ayarlanabilir. Anksiyolitik ajanların eklenmesi de yararlı olur. Hasta dispepsi tarif ediyorsa, tedavisine PPI veya H2 bloker eklenmelidir. Bir randomize çift kör çalışmada, yüksek emetogen kemoterapi alan ve ani gelen bulantı veya kusma gelişen hastalarda 10 mg PO olanzapin (1.-3. gün) ile metaklopramidin etkileri karşılaştırılmış ve ani gelen bulantı (%70'e %31) ve kusmada (%68'e %23) olanzapinin daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Beklenti Bulantı-Kusması

Beklenti bulantı-kusmasında en iyi yol, her kemoterapi siklusunda anti-emetik tedaviyi tam ve eksiksiz gerçekleştirmektir. Hipnoz, müzik terapisi ve rahatlama tekniklerini içeren non-farmakolojik tedaviler de yararlı olabilir. Lorazepam 0,5-2 mg PO (tedaviden önceki gece ve tedavi sabahı) veya alprazolam 0,25-0,50 mg günde 3 kez (tedaviden önceki gece başlanır) kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların başarılarındaki en büyük pay anksiyolitik etkilerine aittir. Ancak yaşlı hastalarda, benzodiazepinlerin yan etkileri kolay tolere edilemeyeceği için, dikkatli kullanılmalıdır.

Çok Günlü Emetojenik Kemoterapilerde Profilaksi

Bu tür tedavi alan hastalar özellikle de emetogen potansiyeli yüksek ilaçlarla tedavi edilenler, akut ve gecikmiş emezis riskini birlikte taşır. Her gün için belirli bir profilaksi önermek zordur.

Özellikle yüksek ve orta emezis riskli sikluslarda 5-HT3 antagonistleri ve deksametazon her gün önerilmektedir. Üç günlük kemoterapilerde tek doz 0,25 mg palonosetron verilmesi, diğer 5-HT3 antagonistlerinin günlük tekrarlanmasına göre daha etkilidir. Başka kortikosteroidler de içeren rejimlerde deksametazon kullanılmamalıdır. Gecikmiş emezis beklentisinde aprepitantın kullanılabilirliği düşünülmektedir. 150 mg tek doz IV fosaprepitan da 72 saate kadar süren antiemetik koruma sağ-

lamaktadır. Bir faz II çalışmaya göre, çok günlük kemoterapilerde aprepitant 4. ve 5. günlerde 80 mg/gün dozda güvenle verilebilir.

Radyoterapiye Bağlı Emezis

Tedavi temel olarak ışınlanan bölgeye ve hastanın aynı zamanda kemoterapi alıp almamasına göre şekillenir. Eğer radyoterapi, kemoterapi ile eşzamanlı yürütülüyorsa emezis profilaksisi kemoterapi rejiminin emetojenik potansiyeline göre yapılmalıdır.

Tüm vücut ışınlanması - üst abdomen bölgesi: Yüksek riskli bölgelerdir ve oral 5-HT₃ antagonistleri (özellikle oral ondansetron 8 mg günde 2-3 kez ± deksametazon 4 mg PO günlük veya granisetron 2 mg PO günlük ± deksametazon 4 mg PO günlük) kullanılabilir.

Göğüs, pelvis, kranium ve kraniyospinal bölge: Orta riskli bölgelerdir ve profilaksi önerilmez. Gerektiğinde oral ondansetron verilebilir.

Baş-boyun, ekstremiteler, meme: Düşük riskli bölgelerdir ve profilaksi önerilmez. Gerektiğinde oral ondansetron verilebilir. Radyoterapiye bağlı emeziste ani gelen bulantı veya kusma olursa primer profilakside olduğu gibi oral ondansetron ile tedavi edilebilir.

Bulantı-Kusma Kontrolünde Önerilen Non-farmakolojik Tedaviler

Emezisin Önlenmesinde Diyetle İlgili Öneriler

Az ve sık yemek; büyük üç öğün yemek yerine 5-6 öğün yenmelidir. Açlık hissi olmasa bile yemek yemeğe gayret edilmelidir. Boş mide bulantıyı artıracaktır. Tedavi öncesi hafif besinler alınmalı, tedavi sırasında bulantı-kusma oluyorsa KT öncesi birkaç saat besin alınmamalıdır. Yemek yavaş yenmeli ve iyi bir sindirim için çok yavaş ve etkili çiğnenmelidir. Bulantıyı tetikleyen başta yemek kokuları olmak üzere rahatsız edici kokulardan uzak durulmalıdır. Yiyecekler soğuk ya da oda sıcaklığında yenmelidir, ısıtma kokuya neden olacaktır. Sabah bulantı sorunu varlığında kraker, tost ve tahıl gevrekleri yenilebilir (ağız yarası ve ağız kuruluğu varlığında uygun değildir). Tatlı, kızartma ve yağlı yiyeceklerden uzak durulmalıdır. Yemekle fazla sıvı tüketilmemelidir, sıvılar küçük miktarlarda sık sık içilmelidir. Kafeinli ve gazlı içeceklerden uzak durulmalıdır. Sıvılar yavaş, küçük miktarlarda, sık içilmelidir. Soğuk, renksiz, kokusuz ve tatlandırılmamış meyve suları içilmelidir.

Bulantının Engellenmesinde Davranış Önerileri

Kitap okumak, müzik dinlemek, televizyon izlemek ve sohbet etmek gibi dikkat dağıtmaya yönelik davranışlarla özellikle beklenti bulantı-kusması engellenebilir. Yemekten sonra en az iki saat geçmeden düz yatılmaması önerilmelidir. Tedavi sıra-

sında bulantı oluyorsa kemoterapi öncesi birkaç saat bir şey yenmemeli veya tedavi öncesi hafif yemek yenmelidir. Derin nefes alma, vizüalizasyon, meditasyon ve yoga gibi gevşeme teknikleri kullanılabilir. Mentollü şekerler alınabilir. Gevşek, vücudu sıkmayan giysiler giyilmelidir. Bulantı sırasında derin ve yavaş nefesler alınmalıdır.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

- Zencefil kapsülleri
- Biyolojik geribildirim
- Hipnoz
- Distraksiyon
- İmajeri
- Masaj tedavisi
- Meditasyon ve inanç tedavisi
- Kas gevşetme teknikleri
- Ritmik solunum
- Vizüalizasyon
- Yoga
- Fiziksel egzersiz
- Hipnoz, kas gevşetme teknikleri, hafif fiziksel egzersiz, yoga

Sonuç

- Günümüzde kemoterapi uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusma, yeni anti-emetik tedavi stratejilerine rağmen çok önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.
- Sistemik kemoterapi alan bir hastada daha ilk siklusta etkili bir emezis tedavisi ile bu semptomların kontrol altına alınması, tedavinin devamında başarıyı çok etkiler, dolayısıyla bu konuda maksimum çaba gösterilmeli ve güncellenen tedavi kılavuzları izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
2. Sarı E, Yalçın Ş. Bulantı kusmaya yaklaşım. İç: Gülhan M, Yılmaz Turay Ü, Eds. Akciğer kanserinde destek tedavisi. Ankara: TÜSAD kitap serisi; 2009.p.141-53.
3. Dylan G. Harris. Nausea and vomiting in advanced cancer. *British Medical Bulletin* 2010; 96: 175–185. DOI:10.1093/bmb/ldq031

4. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 Jan;5(1):32-43.
5. Hesketh PJ. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Providing a basis for therapeutic progress. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(10 Suppl 6):9-14.
6. Soriano-Co M, Batke M, Cappell MS. The cannabis hyperemesis syndrome characterized by persistent nausea and vomiting, abdominal pain, and compulsive bathing associated with chronic marijuana use: a report of eight cases in the United States. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3113.
7. Olden KW, Chepyala P. Functional nausea and vomiting. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:202.
8. Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, et al. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15:89.
9. Feyer PC1, Maranzano E, Molassiotis A, et al. MASCC/ESMO. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009 Support Care Cancer 2011 Mar;19 Suppl 1:S5-14.
10. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006 Jan;17(1):20-8.
11. Billio AI, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; 1.
12. Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011 Jun;19(6):823-32.
13. Spitzer TR, Bryson JC, Cirenza E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled evaluation of oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with fractionated total-body irradiation. *J Clin Oncol* 1994; 12:2432.
14. FDA safety communication available online at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm> (Accessed on December 21, 2010).
15. dos Santos LV1, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 5: 104(17):1280-92.
16. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol* 2011 Apr 10;29(11):1495-501.
17. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4112.
18. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Jul;61(5-6):341-6.
19. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25:1328.
20. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011 Sep-Oct;9(5):188-95.

21. Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto Pet al. Support Care Cancer. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study *dergi adı*2012 Mar;20(3):601-6.
22. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2013 Jun;21(6):1655-63.
23. Morrow GR, Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. N Engl J Med 1982; 307:1476.
24. Burish TG, Jenkins RA. Effectiveness of biofeedback and relaxation training in reducing the side effects of cancer chemotherapy. Health Psychol 1992; 11: 17.
25. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. J Clin Oncol 1993; 11: 1384.
26. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. Clin Oncol 2012 Nov 10;30(32):3998-4003.
27. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, et al. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. J Clin Oncol 2008; 26:5618.
28. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy induced nausea or vomiting. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002285.

Akciğer Kanseri Kemoterapisinde Miyelotoksisite Yöntemi

Gül Sema Yıldırım KESKİN
Özden ALTUNDAĞ

Akciğer kanseri hem kadınlarda hem de erkeklerde, kanserle ilişkili ölümler arasında birinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılı verilerine göre 1,8 milyon hastada akciğer kanseri görülürken, 1,6 milyon hastada akciğer kanseriyle ilişkili ölüm gerçekleşmiştir (1). ABD'de 2014 yılı için tahmini akciğer kanseri insidansı 224.210 ve akciğer kanseriyle ilişkili ölüm 159.260 olarak belirlenmiştir (2). Bütün akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %16'sı tanı anından itibaren sadece 5 yıl hayatta kalabilmektedir (3). Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oldukça kemosenitif tümördür, dolayısıyla da tedavisinin temelini kemoterapi oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) ise çoğu hasta, lokal ileri veya metastatik evrede tanı alıp, cerrahiye uygun bulunmamaktadır. Bu nedenle, KHAK tedavisinde de kemoterapi önemli bir yer tutmaktadır. Kemoterapi bu hastaların yaşam süresini uzatırken, yaşam kalitesi üzerine de olumlu etkiler yaratmaktadır.

Akciğer kanserlerinin sitotoksik tedavisinde ilk basamağı oluşturan sisplatin veya karboplatin içeren ikili kemoterapi rejimleri standart tedavidir. Çoğunlukla KHAK'de ilk basamak tedavide sisplatin-etoposid tercih edilirken, diğer basamaklarda topotekan, paklitaksel, dosetaksel, vinorelbin veya oral etoposid uygulanabilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ise, histolojik alt tiplere göre tedavi tercihi yapılmaktadır. İleri evre non-skuamöz KHDAK'de ilk basamakta pemetreksed-sisplatin/karboplatin tedavisi veya karboplatin-paklitaksel(+/-bevasizumab) rejimi kullanılırken, skuamöz KHADK'de gemsitabin-sisplatin rejimi uygulanmaktadır. Bu rejimler dışında, sisplatin-vinorelbin, sisplatin-etoposid, sisplatin-dosetaksel de KHDAK'de yararlanılan diğer tedavilerdir.

Son yıllarda KHDAK'nin adenokanser alt tipinde tanımlanmış olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve proto-onkogentiro-

zin-protein kinaz ROS1 (ROS1) mutasyonlarını hedefleyen oral tirozin kinaz inhibitörlerinin ileri evre akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde önemli bir yeri vardır.

Akciğer kanseri tedavisinde sitotoksik ilaçlara bağlı olarak gelişen miyelosupresyon, en sık karşılaşılan doz kısıtlayıcı yan etkidir. Miyelosupresyon, kemik iliğindeki eritroid, granülositer ve megakaryositer seri hücrelerindeki baskılanma sonrasında periferik kanda gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeni demektir. Ciddi hematolojik toksisite gelişimi, kemoterapi protokolüne göre doz azaltımına gidilmesine, kemoterapi siklusunun ertelenmesine ya da kesilmesine yol açabilmektedir. Bu durum özellikle, kür ya da yaşam süresini uzatma amacıyla kemoterapi verilen hastalarda tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmektedir.

Bu yazıda, kemoterapi ile ilişkili miyelotoksisteler tartışılmadan önce, hedefe yönelik tedavilerin miyelotoksik etkileri ele alınacak ve daha sonra kemoterapi ile ilişkili miyelotoksiste ve yönetimi tartışılacaktır.

Akciğer Kanserinde Kullanılan Hedefe Yönelik Ajanlar ve Miyelotoksisteleri

Erlotinib, gefitinib ve afatinib gibi oral tirozinkinaz inhibitörleri EGFR'yi hedefler; crizotinib ve ceritinib gibi tirozinkinaz inhibitörleri ise ALK pozitif hastalarda kullanılır. Hedefe yönelik yeni tedavilerin seçilmiş hastalarda kullanılmaya başlanması sonucunda, bu ajanlara özgü yan etkiler görülmüş ve bu yan etkilerin tanınması ve yönetimi akciğer kanseri tedavisinde önem kazanmıştır. EGFR mutasyonu pozitif metastatik KHDAK'de erlotinibin gemsitabin-karboplatin rejimi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, erlotinib kolunda grad 3-4 hematolojik toksisitenin görülmemesine karşılık kemoterapi kolundaki hastalarda grad 3-4 nötropeni %42, trombositopeni %40, anemi %13 oranında saptanmıştır (4). Erlotinibin standart kemoterapi kolu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da yine erlotinib kolunda ciddi nötropeni, febril nötropeni ve trombositopeni saptanmamış (0/84 hasta) ama standart kemoterapi kolunda grad 3-4 hematolojik toksisite anlamlı derecede fazla gözlenmiştir (5). Yine EGFR mutasyonu olan metastatik adenokanserli hastalarda afatinib ve sisplatin-pemetreksed tedavisinin karşılaştırıldığı LUX LUNG3 çalışmasında afatinib kolunda grad 3 ve üzeri nötropeni ve anemi %0,4 oranında görülürken, kemoterapi kolunda anemi %6,3, nötropeni %18 oranında bulunmuştur (6). Yapılan çalışmalarda, tirozinkinaz inhibitörlerinin mevcut kemoterapötik ajanlara göre genellikle iyi tolere edildiği ve ciddi nötropeni, trombositopeni gibi miyelotoksik yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir. ECOG 4599 çalışmasında non-skuamöz KHDAK'de, vasküler endotelial büyüme faktörü monoklonal antikoruna bevasizumabın paklitaksel-karboplatine eklendiği hasta grubu ile yalnızca paklitaksel-karboplatin uygulanan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Bevasizumab eklenen kolda

sağkalım oranları yüksek olsa da, grad 4 nötropeni oranı daha yüksek bulunmuştur (paklitaksel-karboplatin kolunda %16,8; paklitaksel-karboplatin+bevasizumab kolunda %25,5). Trombositopeni ve ölüm ile sonuçlanan febril nötropeni oranı da yine paklitaksel-karboplatin+bevasizumab kolunda daha yüksek saptanmıştır (7).

Sitotoksik İlaçlara Bağlı Olarak Gelişen Miyelotoksistenin Derecelendirmesi

Miyelosupresyon derecelendirmesi, tıpkı diğer yan etkilerde olduğu gibi, *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) skalasına göre yapılmaktadır (8). Bu skalaya göre yan etkiler, şiddetlerine göre 0'dan (asemptomatik) 5'e (yan etkiye bağlı ölüm) kadar derecelendirilir. CTCAE'ye göre hematolojik yan etki derecelendirilmesi **Tablo 1**'de verilmiştir.

Kemoterapi ile İlişkili Miyelotoksiste Yönetimi

Anemi

Kanser ya da kanser tedavisi ile ilişkili anemi, akciğer kanserinde sık görülür. Groopman ve arkadaşlarının geniş bir derlemesinde belirtildiği gibi, kemoterapi alan akciğer

Tablo 1: "Common toxicity criteria for adverse events" Skalasına Göre Hematolojik Toksikite Derecelendirilmesi*

Hematolojik toksite*	DERECELENDİRME				
	1	2	3	4	5
Anemi	NAS** - 10,0 g/dl	10,0- 8,0 g/dl	8,0- 6,5 g/dl	< 6,5 g/dl	Ölüm
Trombositopeni	NAS- 75000	75000- 50000	50000- 25000	< 25000	Ölüm
Nötropeni	NAS- 1500	1500- 1000	1000- 500	< 500	Ölüm
Febril Nötropeni	-	-	Nötrofil sayısı <1000/mm ³ iken vücut sıcaklığının ≥38,3°C tek değer veya ≥38°C 1 saat boyunca sürmesi	Yaşamı tehdit eden değerler, acil müdahale gerektirir.	Ölüm

*Anemide Hb değerinde azalma (g/dl), trombositopenide, trombosit değerinde azalma (mm³'te) ve nötropenide nötrofil sayısında azalma (mm³'te) kastedilmiştir.

**NAS: Normalin alt sınırı

kanserli hastaların %100'ünde hemoglobin değeri ≤ 12 gr/dl iken, %55'inde ciddi anemi (< 8 g/dl) saptanmıştır (9). Akciğer kanseri tedavisinde özellikle platin içeren kemoterapilerin majör faktör olduğu bilinmektedir. Kemoterapiyle ilişkili anemi tedavisinde, toksisite derecesine ve hastanın semptomuna göre uygun kan ürünü transfüzyonu ile replasman yapılmalıdır. Anemiye bağlı yakınmaları olan hastalarda semptomları kısa sürede düzeltmek için eritrosit süspansiyonu transfüzyonları yapılmalıdır.

Kronik anemisi olanlarda plazma hacminde kompensatuar artış nedeniyle kan transfüzyonları ile hipervolemi riski göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yaşlı ve kalp yetmezliği olanlarda transfüzyon sırasında hipervolemi bulguları yakından izlenmelidir. "*College of American Pathologists*" kılavuzu transfüzyon için hemoglobin alt sınırını 6 g/dl, "*British Society of Hematology*" kılavuzu ise 7 g/dl olarak belirlemiştir. Ne var ki, < 65 yaşında olan ve semptomatik akciğer ile kalp sorunları bulunan oksijenizasyonu bozuk hastalarda ancak hemoglobin düzeyi < 10 g/dl ise yapılabilir. Anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu, sadece semptomu azaltmak için değil, aynı zamanda özellikle radyoterapi alan hastalarda uygulanan tedavinin tümörlü dokuya ulaşabilmesini sağlamak için de, perfüzyonu artırmaya yönelik olarak düşünülmelidir. Bu hastalarda hemoglobin düzeyinin ≥ 10 g/dl'de tutulması önerilmektedir.

Eritrosit ve kan transfüzyonlarına bağlı viral enfeksiyon bulaşması, alerjik ile hemolitik reaksiyonlar ve demir ile volüm yükü gibi nedenlerden dolayı genellikle transfüzyonlardan kaçınılmaktadır. Bu amaçla anemi tedavisinde kullanılan eritropoetik proteinler, rekombinant insan eritropoietinidir. Akciğer kanserinde rekombinant eritropoietin (eritropoietin, darbepoetin) kullanımları bir dönem ağırlık kazanmıştır ama sağkalımı etkilememeleri, pahalı olmaları ve özellikle baş-boyun kanserli hastalardaki çalışmalarda büyüme faktörü olarak tümör büyüme faktörü gibi etki göstererek hastalık progresyonlarına yol açma riskleri nedeniyle akciğer kanseri tedavisi sırasında gelişen aneminin tedavisinde kullanımları kısıtlanmıştır.

Özellikle non-skuamöz KHDAK'nin birinci ile ikinci basamak tedavisinde ve idame tedavisinde standart olan pemetreksed içeren kemoterapilerle miyelosupresyon yönetimi farklı bir boyutta değerlendirilmelidir. Pemetreksed, pürin ve pirimidin sentezinde rol oynayan timidilat sentaz, dihidrofolat redüktaz ve glisinamid ribonükleotid formil transferaz enzimlerini inhibe eder. Bu nedenle pemetreksed içeren kemoterapi alan hastalarda folik asit ve B12 vitamini replasmanları miyelosupresyonun (özellikle anemi ve granülositopeninin) önlenmesinde mutlaka kullanılmalıdır.

Trombositopeni

Kemik iliği tutulumu olan hastalardaki (özellikle KHAK'de) trombositopeni, özellikle de kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olan trombositopeni bir diğer önemli miyelosupresyon bileşenidir. Trombositopenili hastaya yaklaşımda, trombosit düze-

yine göre yakın izleme, trombosit transfüzyonları ve deneysel olarak farmakolojik ajanların kullanılması söz konusudur. Trombosit transfüzyonları, trombositopeninin tedavisinde altın standart olmalarına karşın transfüzyonla ilişkili enfeksiyon bulaşları, alerjik reaksiyonlar ve trombosit transfüzyonlarına rağmen trombosit düzeylerinin yükseltilmemesi gibi nedenlerle riskler oluşturmaktadır. Çoğunlukla kanama için yüksek riski bulunmayan ve aktif kanaması olmayan hastalar için trombosit düzeyinin $>20.000/\text{mm}^3$ olarak tutulması yeterlidir. Ancak aktif kanaması olan ya da kanama yönünden yüksek riskli hastalarda $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde tutulması önerilmekle birlikte, trombosit düzeyi $5000-10.000/\text{mm}^3$ olmasına karşın kanama bakımından risk taşımayan hastaların sadece yakından izlenmesinin de seçilmiş hastalarda uygun olduğu bilinmektedir.

Nötropeni

Kemoterapi ve kemoradyoterapi ile gelişebilecek ciddi nötropeni riski, ciddi fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini artırmaktadır. Nötrofil sayısının alt sınırı yaklaşık $2000/\text{mm}^3$ 'tür ancak nötropenin ciddiyeti nötrofil sayısının düzeyine göre derecelendirilmektedir. Nötrofil sayısı <500 hücre/ mm^3 durumu grad 4 olarak değerlendirilmekte ve bu durumda fırsatçı ve ölümcül enfeksiyon riskleri artmaktadır. Febril nötropeni, nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün az olması veya $1000/\text{mm}^3$ 'ten az olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşme riskinin bulunduğu durumlarda vücut sıcaklığı ölçümü $>38,3^\circ\text{C}$ veya 1 saat boyunca $\geq 38,0^\circ\text{C}$ olduğunda tanımlanan tablodur. Febril nötropeni gelişimi tanı ve tedavi masraflarının artmasına ve hastanede yatış sürelerinin uzamasına yol açmaktadır. Ayrıca hastaların yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Febril nötropeni riski, uygulanan kemoterapi rejimi ve kemoterapinin doz yoğunluğu ile doğrudan ilişkilidir. Miyeloid koloni stimülan faktörler febril nötropenin profilaksisinde veya tedavisinde kullanılabilir.

Profilaktik Granülosit Koloni Stimülan Faktör Kullanımı

Akciğer kanserleri de dahil olmak üzere birçok solid tümörün tedavisinde, profilaktik olarak granülosit koloni stimülan faktörlerin (GCSF) kullanımı, kemoterapiyle ilişkili nötropeni gelişimini, süresini ve şiddetini azaltmakta ve kemoterapi rejiminin planlanan doz yoğunluğunda alınmasına yardımcı olmaktadır. Ancak, agresif lenfomalar ve nod pozitif meme kanseri dışında koloni stimülan faktörlerin kullanımının, sağkalım üzerindeki etkileri sınırlıdır. Bu nedenle profilaktik GCSF kullanımı için öncelikle iyi bir risk değerlendirmesi yapılması gerekir. Risk değerlendirmesinde hastalık, kemoterapi rejimi (doz yoğunluğu), hastanın risk faktörleri ve tedavinin amacı (küratif ya da palyatif) birlikte değerlendirilir. Klinik çalışmaların sonuçlarına göre, daha önce kemoterapi almamış hastalarda febril nötropeni insidansı %20'den fazla olan kemoterapi rejimleri yüksek riskli, %10-20 olanlar orta riskli, %10'dan az

olanlar ise düşük riskli kabul edilir (10). Tedavinin amacına göre, kemoterapi başlanmadan önce bu risk faktörleri değerlendirilerek primer profilaksi olarak GCSF kullanımı önerilir. İkinci ve sonraki her kür başında yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Granülosit koloni stimülan faktörlerin kullanımına rağmen febril nötropeni veya doz kısıtlayıcı nötropeni gelişirse, kemoterapi dozu azaltılması veya tedavi rejiminin değiştirilmesi planlanabilir. Daha önce primer profilaksi uygulanmamış hastada febril nötropeni veya ciddi nötropeni gelişmiş ise, sekonder profilaksi için bundan sonraki kürlerde GCSF uygulanması düşünülebilir. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* gibi kuruluşlar tarafından hazırlanan kılavuzlar, yüksek riskli (febril nötropeni riski $>20\%$) kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda tedavinin amacına bakılmadan rutin profilaktik GCSF kullanımını önermektedir. Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan birçok kemoterapi rejimi febril nötropeni açısından orta risklidir (febril nötropeni riski $10-20\%$) dolayısıyla profilaktik GCSF kullanımı hasta bazında değerlendirilerek karar verilmelidir. Febril nötropeni için hastaya ait bazı risk faktörleri bulunan hastalarda, kemoterapi rejimi orta riskli bile olsa GCSF kullanılmalıdır. Düşük riskli hastalarda ise rutin GCSF kullanımı önerilmemektedir. **Tablo 2**'de febril nötropeni açısından risk oluşturan hasta özellikleri belirtilmiştir. NCCN kılavuzuna göre akciğer kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimlerinin febril nötropeni için risk sınıflaması ise **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Solid tümörlerin tedavisinde kemoterapiyle ilişkili nötropeniye azaltmak için *American Food and Drug Administration (FDA)* onayı almış granülosit koloni stimülan faktörleri filgrastim, tbo-filgrastim ve filgrastimin uzun etkili olan formu pegfilgrastimdir. Avrupa kılavuzları bunların yanı sıra, bir başka GCSF olan lenograstim kullanımını da önermektedir. Filgrastimin profilaktik kullanımı, günlük 5 mcg/kg do-

Tablo 2: Febril Nötropeni Açısından Riskli Olan Hastaların Özellikleri

• İleri yaş: ≥ 65 yaş
• Önceden kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi almış olmak
• Tedaviye başlamadan önce nötropenik olmak
• Tedaviye başlamadan önce açık/enfekte yara bulunması
• Yakın dönemde cerrahi geçirmiş olmak
• Tümörün kemik iliği tutulumu
• Kötü performans durumu
• Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olması
• İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (+) hasta

Tablo 3: “National Comprehensive Cancer Network” Kılavuzuna Göre Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanılan Kemoterapi Rejimlerinin Febril Nötropeni Açısından Risk Sınıflaması

Küçük hücreli akciğer kanseri	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
Febril Nötropeni Riski \geq %20 <ul style="list-style-type: none"> • Topotekan 	Febril Nötropeni Riski \geq %20 <ul style="list-style-type: none"> • Dosetaksel-karboplatin
Febril Nötropeni Riski %10-20 <ul style="list-style-type: none"> • Sisplatin-etoposid • Karboplatin-etoposid • Sisplatin-irinotekan 	Febril Nötropeni Riski %10-20 <ul style="list-style-type: none"> • Sisplatin-paklitaksel • Gemitabin-sisplatin • Sisplatin-vinorelbin • Sisplatin-dosetaksel • Sisplatin-etoposid • Karboplatin-paklitaksel • Pemetreksed-plati

zunda, subkutan olarak, kemoterapi bitiminden sonra 24-96 saat içinde başlanır ve nötrofil sayısı normal aralığa çıkıncaya kadar devam etmelidir. Kemoterapiden önceki ve sonraki 24 saat içinde kullanılmamalıdır. Pegfilgrastim ise henüz ülkemizde bulunmamakla birlikte, FDA onayı olan bir ajandır. Kemoterapiden sonraki gün ya da 3-4 gün içinde, tek doz olarak uygulanması önerilmektedir. Yapılan faz 3 klinik çalışmaların sonucuna göre kemoterapiden sonra 3 haftada bir kullanımı kategori 1, 2 haftada bir kullanımı kategori 2 A olarak önerilse de, haftalık rejimler ile kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur.

Tablo 4: Enfeksiyonla İlişkili Komplikasyonlar ve Kötü Prognoz İçin Hastaya İlişkin Risk Faktörleri

Hasta risk faktörleri
• Sepsis sendromu
• İleri yaş: >65
• Mutlak nötrofil sayısı < 100/ μ l
• Nötropenin 10 günden daha uzun süreceğinin tahmin edilmesi
• Pnömoni
• İnvazif fungal enfeksiyonlar
• Belgelenmiş diğer enfeksiyonlar
• Ateş olan dönemde hastanede yatış öyküsü
• Febril nötropeni öyküsü

Terapötik Granülosit Koloni Stimülan Faktör Kullanımı

Profilaktik kullanımının aksine febril nötropeni tedavisinde antibiyotiklere yardımcı olarak GCSF'nin terapötik kullanımını destekleyen veriler daha azdır. NCCN, profilaktik filgrastim kullanımı olan hastalarda febril nötropeni gelişirse GCSF tedavisine devam edilmesini önermektedir. Profilaksiste pegfilgrastim kullanılan hastalarda ise, pegfilgrastim uzun etkili olduğu için, ek GCSF yapılmasına gerek yoktur. Pegfilgrastimin terapötik kullanımıyla ilgili yeterli veri de yoktur. Profilaktik GCSF kullanmayan hastalarda nötropeni gelişmesi halinde enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar ve kötü klinik özellikler değerlendirilerek terapötik GCSF uygulanmalıdır. Bu özellikler **Tablo 4**'te gösterilmiştir. Filgrastim, tıpkı profilaksiste olduğu gibi günlük 5 mcg/kg, hasta nötropeniden çıkana kadar verilir.

Hastaların tedavi günündeki hematolojik değerlerine göre kullanılan rejimlerdeki doz modifikasyon önerileri aşağıda sırasıyla belirtilmiştir (11):

1. Sisplatin-dosetaksel kombinasyonunda

Dosetaksel için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1,5'ten büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1 – 1,5 arası	veya	75-100 arası	%75
1'den az	veya	75'ten az	Doz ertele
<i>Bir önceki siklusta febril nötropeni gelişirse dosetaksel dozu sonraki kürde dozun %75'i olarak verilir.</i>			

2. Sisplatin-vinorelbin kombinasyonunda

Vinorelbin için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1'den büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
0,5 – 1 arası	veya	75-100 arası	%75
0,5'ten az	veya	75'ten az	Doz ertele
<i>Bir önceki siklusta febril nötropeni gelişirse vinorelbin dozu sonraki kürde dozun %75'i olarak verilir.</i>			

3. Karboplatin-paklitaksel kombinasyonunda

Her iki ilaç için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1'den büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1'den az	veya	100'den az	Doz ertele

4. Sisplatin-gemsitabin kombinasyonunda

Gemsitabin için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1'den büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
0,5 – 1 arası	veya	75-100 arası	%75
0,5'ten az	veya	75'ten az	Doz ertele/ gemsitabin 8. gündeysel doz atlanır

5. Sisplatin-pemetreksed kombinasyonunda

İlk gün değerine göre

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1,5'ten büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1,5'ten az	veya	100'den az	Doz ertele

En düşük değerlerine göre (pemetreksed için)

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
0.5'ten büyük eşit	ve	50'den büyük	%100
0.5'ten küçük	ve	50'den büyük	%75
0.5'ten az	ve	50'den az	%50

6. Sisplatin-etoposid kombinasyonunda

Etoposid için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1,5'ten büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1 – 1,5 arası	veya	75-100 arası	%75
0,5'ten az	veya	75'ten az	Doz ertele

7. Topotekan

Tedavi gününde

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1'den büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1'den az	veya	100'den az	Doz ertele

En düşük değerine göre

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
0,5'ten az	veya	50'den az	0,25 mg/m ² /gün doz azaltılır

8. Sisplatin-irinotekan kombinasyonunda

İlk gün her iki ilaç için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1,5'ten büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1,5'ten az	veya	100'den az	Doz ertele

9. gün irinotekan için

Nötrofil ($\times 10^9/L$)		Trombosit ($\times 10^9/L$)	Doz
1,5'ten büyük eşit	ve	100'den büyük	%100
1 – 1,5 arası	veya	75-100 arası	%85
0,5-1 arası	veya	50-75	%70
0,5'ten az	veya	50'den az	Doz atlanır

KAYNAKLAR

1. Brambilla E, Travis WD. Lungcancer. In: Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report. World Health Organization, Lyon; 2014.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 based on November 2011 SEER data submission. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2012.
4. Zhou C, Wu Y, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011 Aug;12(8):735-42.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 Mar;13(3):239-46.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355:2542-50.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010)
9. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616-34.
10. NCCN Guidelines Version 2.2014 Myeloid Growth Factors
11. BCCancerAgency <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Chemotherapy/Protocols/Lung/default.htm>

Nötropenik Ateş

Kenan HIZEL
Özlem Güzel TUNÇCAN

Akciğer kanserlerinde immünoterapi ve gen tedavisi gibi yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılmakta olmasına karşın gerek cerrahi girişim ve radyoterapiyle birlikte gerekse tek başına en çok kullanılan yöntem kemoterapidir. Kanser hastalarına verilen sistemik antineoplastik tedaviler sonucunda en fazla hızlı çoğalan kemik iliği etkilenir ve nötrofil sayısı azalır fonksiyonları baskılanır, böylece de enfeksiyonlara yatkınlık artar. Ayrıca gastrointestinal mukozada da ciddi hasarlar oluşur. İntestinal mukozadan çapraz translokasyonla kolonize olan mikroorganizmalar (bakteriler, mantarlar) nedeniyle invazif enfeksiyon riski artar. Kanser hastalarında enfeksiyon riskini daha da artıran durumlar yetersiz beslenme, altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen organ fonksiyon bozuklukları, mekanik obstrüksiyonlar, anatomik bariyerlerin çeşitli girişimler ve kateter uygulamalarıyla hasarlanması, sitotoksik kemoterapi sonucu epitel doku ile mukoz membran bütünlüklerinin bozulması (mukozit), kanama bozuklukları ve bağışıklık sisteminin nötrofil dışındaki mekanizmalarını da bozan monoklonal antikor, fludarabin, steroid gibi ilaçların tedaviye eklenmesi, ayrıca radyoterapi uygulamaları, hastanede kalış ve antibiyotik kullanımına bağlı flora değişiklikleridir. Akciğer kanserinde bevasizumab (monoklonal antikor) gibi diğer kemoterapötiklerle birlikte kullanılan tedavilerde, hastaların yaklaşık %10'unda febril nötropeni ve bakteriyel enfeksiyon raporlanmıştır (1).

Vücudun mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarının başında nötrofiller gelir. Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, nötrofil sayısında azalmaya ve fonksiyonlarında baskılanmaya neden olur. Nötrofil sayısındaki düşüklük enfeksiyon riski ve ağırlığıyla doğru orantılıdır. Derin nötropenisi (<100/mm³) olanların %20'sinde bakteriyemi saptanmıştır (2). Bir çalışmada da, derin nöt-

ropenisi olan hastaların ölümcül enfeksiyon oranı %47 bulunmuştur; nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$ olanlarda bu oran %14'tür (3). Nötropenin derinliğini belirleyen başlıca faktörler kemoterapinin yoğunluğu, altta yatan hastalık, ek olarak radyoterapi uygulanması, kemoterapi kürlerine yeni başlanması, kanserin kemik iliğini de tutması, hastanın yaşı ve eşzamanlı hastalıklardır.

Nötropenin hızlı gelişmesi ve uzun sürmesi enfeksiyon riskini artıran diğer faktörlerdir. Özellikle nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında kaldığında ve 7 günden uzun sürdüğünde klinik olarak enfeksiyon riski önemli oranda yükselmektedir. Kemoterapinin birinci küründen sonraki ilk 10 gün içinde nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi ateş gelişmesi açısından önemli bulunmuştur (4). Nötrofil sayısının 3 hafta boyunca $500/\text{mm}^3$ 'ün altında kalması durumunda enfeksiyon gelişme olasılığı %100 olarak hesaplanmıştır (5). Genellikle solid tümörlerde kemoterapinin yarattığı derin nötropeni süresi 7 günden kısa olabildiği için, nötropenik ateş gelişim oranı %5-50 oranlarını aşmamaktadır. Birden fazla kemoterapinin indüklediği nötropenik ateşin solid tümörler için %10-50 arasında olmasına karşılık, hematolojik maligniteli hastalarda %80'lere ulaşabilmektedir. Ateşli epizodlarda saptanan belgelenmiş klinik enfeksiyon oranı %20-30'u bulabilmektedir. En sık rastlanılan enfeksiyon kaynakları intestinal sistem, akciğer ve deridir. Bakteriyemi hastaların %10-25'inde, sıklıkla da uzamış derin nötropenide görülmektedir. Nötropenik ateşe bağlı mortalite oranları ise, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalara göre düşük olabilmektedir. Nötropenin ateş geliştikten sonra bir haftadan daha kısa sürmesi ise, antimikrobiyal tedaviye yanıtı olumlu yönde etkilemektedir (6,7).

Nötropenik hastalarda enflamatuar yanıtın yetersiz olması nedeniyle enfeksiyona özgü tipik klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ya siliktir ya da yoktur. Ateş yanıtı ise, nötrofiller dışında pek çok hücreden salınan sitokinler tarafından ortaya çıktığından, bu durumdan etkilenmez ve enfeksiyonun tek göstergesi ateş olabilir. Bunun tersi bir durum olan nötrofil engrafmanında ise klinisyenler uyanık olmalıdır, çünkü nötropeniden çıkan hastada klinik kötüleşme veya fokal odak enflamasyonunda progresyon olabilmekte ve bu durum yanlılıkla tedaviye yanıtızlık veya süperenfeksiyon olarak değerlendirilebilmektedir (8).

Tanımlar

Günümüzde geçerliliğini koruyan nötropenik ateşin tanımı, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından yapılmıştır (9). Bu tanıma göre ağız ya da kulaktan yapılan ölçümde vücut sıcaklığının tek bir kez, en az $38,3^\circ\text{C}$ ya da bir saatten uzun süre 38°C üzerinde seyretmesi, ateş olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya sonradan vücut sıcaklığının 12 saat içinde iki kez 38°C ve üzerine çıkması da eklenmiştir.

Ülkemizde Febril Nötropeni Çalışma grubunun 2003 tarihinde hazırlanan kılavuzuna göre ise, nötropeni olan bir hastada ağızdan ölçülen vücut sıcaklığının $>38,3^{\circ}\text{C}$ veya bir saatten fazla $>38^{\circ}\text{C}$ olması durumu nötropenik ateş tanımı olarak kabul edilmiştir (10).

Nötropeni tanımı, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ten az olması ya da başlangıçta $1000/\text{mm}^3$ 'ten az olan nötrofil sayısının 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ya da altına düşmesidir. Türkiye'de hazırlanmış Febril Nötropeni kılavuzunda, yukarıdaki tanımlara ek olarak genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan maligniteli hastaların da antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebileceği belirtilmektedir (10). Altta yatan hastalığın kendisi ve kullanılan kemoterapötik, antibiyotik, kan ile kan ürünleri gibi farklı faktörler de vücut sıcaklığını yükseltebilir, ancak nötropenik hastalarda görülen ateşlerin üçte ikisinde neden enfeksiyonlardır (9). Bu ateşlerin yarısından fazlası ise, "nedeni bilinmeyen ateş" şeklinde izlenir. Nedeni bilinmeyen ateş klinik ya da laboratuvar olarak enfeksiyonun gösterilemediği durumdur. Nötropenik ateşe neden olan enfeksiyonlar, nedeni bilinmeyen ateş dışında, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış ve klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar olmak üzere iki grupta daha değerlendirilir. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, odağın bulunamamasına karşın kan kültüründe pozitiflik saptanması ya da kan kültüründe üreme olsa da olmasa da pnömoni ve selülit gibi belli bir enfeksiyon odağında etkenin izole edilmesidir. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonda ise etken saptanamamıştır ama klinik olarak odak belirlenmiştir.

Nötropenik hastalarda kateter kullanımı oldukça yaygındır. Damar içine yerleştirilen kateterler bu hastalarda önemli bir enfeksiyon odağı oluşturur. Kateterle ilişkili enfeksiyonlar Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından gruplandırılmıştır; klinik bulgu olmadan kateter ucu, cilt altı parçasından alınan kültürde >15 koloni (semikantitatif kültür) ya da $>10^3$ koloni (kantitatif) üreme ya da kateter birleşme yerinde anlamlı üreme kolonize kateteri gösterir. Kateter çıkış yerinin <2 cm çevresinde ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon ya da pürülan akıntı çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca >2 cm uzaklıkta ya da kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endürasyon saptanması ise tünel enfeksiyonudur. Sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı olmayan hastada, periferik kan ve kateterde aynı etkenin üretilmesi kateter ilişkili sistemik enfeksiyon olarak adlandırılır.

Mantar enfeksiyonlarının nötropenik hastalardaki tanı ve tedavisi oldukça karmaşıktır. Bu nedenle uluslararası bir komite, yaklaşımı daha iyi belirleme amacıyla mantar enfeksiyonlarını kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable) ve düşük olasılıklı (possible) başlıkları altında üç gruba ayırmıştır. Bu tanımları 2008 yılında revize etmiştir (**Tablo 1**) (11,12). Kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon, derin doku enfeksiyonu (iğne aspirasyonu ya da biyopsi örneklerinde doku hasarıyla birlikte hif

ya da maya hücrelerinin gözlenmesi ya da idrar ve mukoz membranlar hariç, klinik ya da radyolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan ve normalde steril olan bir vücut bölgesinden alınan örneklerde üreme olması) ve fungemi (eşlik eden klinik bulgularla birlikte kan kültüründe mantar üremesi) olarak iki şekilde tanımlanır. Yüksek olasılıklı (probable) invazif fungal enfeksiyon, **Tablo 1**'de sunulan konağa ait en az bir faktörün, bir mikrobiyolojik kriterin ve enfeksiyon olan bölgede bir majör ya da iki minör klinik kriterin bulunmasıdır. Düşük olasılıklı (possible) invazif fungal enfeksiyon ise, konağa ait en az bir faktörün, bir mikrobiyolojik kriterin ya da enfeksiyon bulgusu olan bölgede bir majör ya da iki minör klinik kriterin bulunmasıdır.

Etiyoloji

Nötropenik kanser hastalarındaki enfeksiyonların çoğu konağın kendi endojen florasındaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Daha az görülmeyle birlikte toplum ya da hastanede solunum yolu ve su kaynaklı patojenler de etken olabilmektedir. Nötropenik hastalardaki enfeksiyonların en sık rastlanılan nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır. Yirmi-otuz yıl önce bakteriyemilerin çoğundan gram negatif bakterilerin sorumlu olmasına karşılık, 1980'li yıllardan sonra kateter kullanımının artmasıyla deri florasından kaynaklanan gram pozitif bakteriler daha sık saptanır olmuştur. Günümüzde ise bazı merkezlerde, gram pozitif ile gram negatif etkenlerin etiyojide eşit oranda rol aldığı anlaşılmaktadır. Son birkaç yılda ise gram negatif etkenlere (çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar) doğru bir kayış olduğu gözlemlenmektedir. Yapılan çalışmalarda, gram negatiflerde %24,7 oranlarından %75,8'e kadar artan oranlar bildirilmektedir. Nötropenik hastalarda çok ilaç dirençli gram negatif patojenlerle virülansı yüksek, sepsisin eşlik ettiği, daha şiddetli enfeksiyonlar görülebilmektedir (7,13,14).

Gram pozitif bakteri enfeksiyonları için başlıca risk faktörleri damar içi kateter kullanımı, kemoterapiye bağlı oral mukozit, oral herpes lezyonları ve kinolon profilaksisidir. En sık izole edilen gram pozitif bakteriler koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), viridans streptokoklar, *S. aureus* ve enterokok türleridir. Bunlar arasında *S. aureus*, viridans streptokoklar ve pnömokokların neden olduğu enfeksiyonlar oldukça hızlı gelişir ve hayatı tehdit edici niteliktedir. Viridans streptokoklar sıklıkla oral mukozit sonrası bakteriyemiye neden olurlar; bir grup hastada hipotansiyon, cilt döküntüsü ve solunum sıkıntısıyla ortaya çıkan şok tablosu gelişebilir. Enterokoklar genellikle yavaş ilerleyen enfeksiyon yaparlar, ancak bu mikroorganizmalarda giderek artan sıklıkta görülen vankomisin direnci önemli bir sorundur (1,7).

Gram negatiflere bağlı enfeksiyonların başında *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* gelmektedir. Özellikle *Klebsiella* türleri ve *E. coli*'de

Tablo 1: İnvazif Mantar Enfeksiyonu Kriterleri**Konağa ait**

1. Nötropeni: 10 günden uzun süreyle nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$.
2. Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, 96 saatten uzun süren inatçı ateş.
3. Uzun süren nötropeni (>10 gün) öyküsü, son 90 günde immünsupresif ajan kullanımı [T hücre baskılayıcı tedavi, TNF alfa blokerleri, monoklonal antikorlar (alemtuzumab), nükleozid analogları], önceki 60 gün içinde uzun süreli (>3 hafta) kortikosteroid (prednizolon 0,3 mg/kg/gün) kullanımı, önceki nötropeni ataklarında kanıtlanmış ya da yüksek olasılıklı invazif fungal enfeksiyon tanısı almış olanlarda vücut sıcaklığının $>38^\circ\text{C}$ veya $<36^\circ\text{C}$ olması

Mikrobiyolojik

- A. Direkt testler (sitoloji/direkt mikroskopide veya kültür)
 1. Balgam, BAL, BOS, sinüs aspirat örneklerinde küf (*Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, *Zygomycetes*, *Scedosporium* türleri), *C. neoformans* veya endemik bir fungal patojen üremesi,
 2. Balgam, BAL, sinüs aspirat örneklerinde direkt fungal elemanların saptanması
- B. İndirekt testler
 1. Plazma, serum, BAL, BOS örneğinde galaktomannan antijen pozitifliği,
 2. Serumda B-D-glukan pozitifliği
- C. Kanda kriptokok antijeni pozitifliği,
- D. İdrar kateteri olmadığı durumlarda iki idrar kültüründe maya üremesi,
- E. İdrar kateteri olmadığı durumlarda idrarda kandida silendirleri,
- F. Kan kültüründe kandida türlerinin üremesi,
- G. Kan, idrar veya BOS örneklerinde *Histoplasma capsulatum* antijen testi pozitifliği

Mikrobiyolojik**Majör****Minör****Alt Solunum Yolları Enfeksiyonu**

BT görüntülemesinde halo belirtisi, hava-hilal belirtisi veya konsolidasyon alanında kaviteden herhangi birisi
Trakeobronşitis, bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, psödomembran plak veya skar

1. Alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne)
2. Plevral frotman bulgusu
3. Majör kriter oluşturmayan yeni infiltrasyon
4. Plevral efüzyon

Sinonazal Enfeksiyon

Sinüslerde invazif enfeksiyon düşündürülen radyolojik bulgular (sinüs duvarlarının erozyonu, enfeksiyonun komşu yapılara geçmesi, yaygın kafa kaidesi harabiyeti)

1. Üst solunum yollarına ilişkin semptomlar (burun akıntısı, burun tıkanıklığı vb.)
2. Burunda ülser ve siyah eskar
3. Periorbital şişlik
4. Akut lokalize veya göze yayılan ağrı
5. Sert damakta siyah nekrotik lezyonlar veya perforasyon

Tablo 1: devamı

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	
SSS enfeksiyonunu düşündürülen fokal radyolojik bulgular (mastoidit ya da diğer parameningeal odaklar, ekstrasdural ampiyem, intraparenkimal beyin veya spinal kordda kitle lezyonu) MRI veya CT'de meningeal genişleme	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kültür ve mikroskopide BOS'da başka patojenlerin ve malign hücrelerin saptanmaması 2. Fokal nörolojik semptom ve belirtiler (fokal nöbetler, hemiparezi ve kraniyal sinir paralizileri dahil) 3. Mental değişiklikler 4. Meningeal irritasyon bulguları 5. BOS biyokimyası ve hücre sayısında anormallikler (kültür ve mikroskopide başka bir etkenin olmaması ve malign hücre saptanmaması koşuluyla)
Dissemine Fungal Enfeksiyon	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Başka bir şekilde açıklanamayan papüler ya da nodüler deri lezyonları 2. Hematojen fungal koryoretinit ya da endoftalmi düşündürülen intraoküler bulgular 	
Dissemine Kandidoz	
İki hafta içinde devam eden kandidemiye eşlik eden Ya karaciğerde ve/veya dalakta BT, MRI veya USG ile gösterilen küçük, periferik hedef-benzeri lezyonlar (Bull's eye) ve alkalen fosfataz yüksekliği Ya da oftalmolojik muayenede ilerleyici retinal eksuda	
<i>TNF: tümör nekroz faktörü, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, BAL: Bronko alveoler lavaj, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRI: Magnetik rezonans görüntüleme, (10 ve 11 no'lu kaynaklardan yararlanılmıştır)</i>	

gözlenen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesine sahip suşlar, tedavide sorun yaratmaktadır. *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi sıklıkla hastaneden kaynaklanan ve karbapenemler de dahil olmak üzere pek çok antibiyotige dirençli olan gram negatif bakteriler günümüzün diğer bir ciddi problemidir. Son yıllarda çoğu hastanede sık görülen dirençli patojen insidansındaki artma nedeniyle, nötropenik ateşli hastalarda da çok ilaca dirençli gram negatiflerden *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, karbapenem dirençli enterik bakteri enfeksiyonları ve metisilin rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin rezistan enterokok (VRE) gibi etkenlerde artış gözlenmektedir. Bu enfeksiyonların tedavileri daha zordur ve mortalite ile morbiditeleri daha yüksektir (7, 13, 14).

Mantarlar nötropenik kanser hastalarının hayatını tehdit edebilecek kadar ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Sıklıkla ikincil enfeksiyonlara yol açarlar. Uzamış ve derin nötropeni ile antibiyotik kullanımı mantar enfeksiyonları için en belirgin risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri ise uzun süre hastanede yatış, steroid kullanımı ve hastanın yattığı bölüm yakınında inşaat çalışmalarının olmasıdır. Kandida ve aspergillus türleri

en sık izole edilen patojenlerdir. Son yıllarda hem mantar enfeksiyonlarında artış hem de epidemiyolojilerinde değişiklikler gözlenmektedir. Yeni uygulanan profilaksi ve yeni antifungal ilaç tedavileri nedeniyle dirençli, zor tedavi edilen mantar enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır. Günümüzde özellikle flukonazolla yapılan antifungal profilaksiler sonucunda *Candida albicans* dışındaki kandida türleri giderek artmakta, antifungallere dirençli suşlar daha sık görülmektedir. *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyon riski ile bozuk hava filtrasyonu ve inşaat çalışmaları gibi çevresel faktörler arasında yakın ilişki vardır. *Pseudallescheria*, *Scopulariopsis*, *Scedosporium*, *Fusarium* ve *Rhizopus* türleri gibi bazı küf mantarları, seyrek görülmekle birlikte, özellikle derin ve uzamış nötropeni olanlarda izole edilirler. Ayrıca uzamış ve yüksek doz steroid tedavisi alan kanser hastalarında, genellikle profilaksi (trimetoprim-sulfometaksazol) verilmediği için *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi de görülebilmektedir (1,7).

Kanser hastalarında viral enfeksiyonlar, diğer mikroorganizmalara göre daha az nötropenik ateş nedenidir. Başta *Herpes simplex* virüsü (HSV) ve *Varicella zoster* virüsü olmak üzere, herpes grubuna ait virüsler kemoterapi ve steroid kullanımı sonrası reaktifte olabilmekte, cilt ve mukozalarda ülseratif lezyon yaparak ikincil bakteri ve mantar enfeksiyonlarına temel oluşturabilmektedir.

Enfeksiyon Bölgeleri

Nötropenik ateşli hastaların yaklaşık %56'sında odak saptanamamaktadır. Geri kalanında ise kan (%34), üst solunum yolu (%23), alt solunum yolu (%13), kateter enfeksiyonları dahil olmak üzere, cilt ile yumuşak doku enfeksiyonları (%18) ve sindirim sistemi (%7) enfeksiyon odağı olarak bulunmuştur (1). İspanya'da yapılan bir çalışmada, solid organ maligniteli 86 hastada nötropenik ateş nedenleri en sık psödomonas etkenli pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da solid organ maligniteli hastalarda hematolojik maligniteli hastalara göre daha yüksek mortalite saptanmıştır (15). Yine İspanyollar tarafından 2006-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 489 hastanın 528 kan dolaşım enfeksiyonunun en sık kolanjit (%21) ve diğer abdominal (%19,5) ile üriner enfeksiyon (%17) kaynaklı olduğu belirlenmiştir (16).

Cilt bütünlüğünün damar içi kateter, enjeksiyon ve kan alma gibi girişimlerle bozulması cilt ile yumuşak doku enfeksiyonlarına zemin hazırlar. Bu enfeksiyon etkenlerinin başında koagülaz negatif stafilokoklar ile *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitifler ve *E. coli*, *Klebsiella* türleri gibi gram negatif enterik basiller gelir. Nemli olması nedeniyle bakteri kolonizasyonunun yoğun olduğu aksiller bölgede cilt florası dışında *P. aeruginosa* gibi gram negatif basiller de hidradenite neden olabilir. Damar içine yerleştirilen kateterler önemli bir enfeksiyon odağıdır. Cilt florasında bulunan

koagülaz negatif stafilkoklar, *Propionibacterium* türleri, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* türleri ve *Bacillus* türleri dışında *S. aureus*, gram negatif basiller ve kandida türleri, kateter enfeksiyonlarına yol açabilir. Vankomisine dirençli olan *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Lactobacillus* türleri seyrek rastlanılan etkenlerdir (7).

Solunum yolu enfeksiyonları nötropenik ateşli hastalarda %10-15 oranında saptanır (17). Etkenler sıklıkla toplum kökenlidir ve mantarlara bağlı sinüzit, nötropenisi uzamış hastalarda hayatı tehdit edicidir. Mantar sinüzitleri, kemik yapıları ve orbitayı işgal ederek beyne yayılabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında balgam, öksürük, göğüs ağrısı, dinlemekle ral ve akciğer filminde infiltrasyon gibi tipik pnömoni belirti ve bulgularının olmaması ya da geç belirmesi tanıyı güçleştirir. Erken başlangıçlı pnömonilerde etkenin sıklıkla bakteri olmasına karşılık geç başlangıçlı olgularda mantar ve diğer fırsatçı patojenler akla gelmelidir. Ülkemiz için akılda tutulması gereken bir başka hastalık da tüberkülozdur (1,7).

Ağız ve diş sağlığı nötropenik hastalarda çok önemlidir. Mukozit, gingivitis, periodontit sık görülür. Ağız içi enfeksiyonları nötropeninin derinliği ve sitotoksik tedavi nedeniyle gelişen mukozit varlığıyla doğru orantılıdır. Anaeroplara, viridans streptokoklar ve gram pozitif basiller mukozal hasar varlığında lokal ya da sistemik enfeksiyonlara neden olabilirler. Özellikle antibiyotik kullanan hastalarda sık görülen bir başka patojen de kandida türleridir. Kandida enfeksiyonu sonucu ağız içinde plaklar gelişebilir (1,7).

Mikroorganizmaların yoğun olarak bulunduğu sindirim sisteminde kemoterapiye bağlı olarak gelişen mukozit sistemik enfeksiyonlar için önemli bir giriş yeridir. Sistemik enfeksiyon dışında özofajit ve enterokolit nötropenik hastalarda en sık görülen sindirim sistemi enfeksiyonlarıdır. Yutma güçlüğü ve retrosternal ağrı özofajitin tipik belirtileridir. En yaygın özofajit etkenleri kandida ve HSV'dir. Tiflitis en çok çekum ve kalın barsak segmentlerini tutan, mortalitesi yüksek bir nekrotizan enterokolittir. Başlıca belirtileri ateş, ishal ve karın ağrısı, en önemli komplikasyonları ise kanama ve perforasyondur. Antibiyotik kullananlarda *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit gelişebilir. Anal fissür, barsak florasiyla gelişebilecek sistemik enfeksiyonlar için önemli bir giriş yeridir (1,7).

Son yıllarda solid tümörlü hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle kan dolaşım enfeksiyonlarında gram negatif etkenlere doğru bir artış gözlemlenmiştir. Gram negatif etkenler daha çok intraabdominal kaynaklı olup, anaerob bakterilerin de eşlik ettiği polimikrobiyal enfeksiyon şeklinde görülmektedir. En sık yaygın etkenleri *E. coli*, *Pseudomonas* türleri ve *Klebsiella* türleri olarak saptanmıştır. Akciğer kanserli hastalarda da yaygın metastaz (hepatobiliyer sistem metastazı) olması kan dolaşım enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Ayrıca bu hasta grubunda, kronik ve ilerlemiş kanserler ile kortikosteroid tedavisi ve şok tablosunun ortaya çıkması mortalite oranlarını artırmaktadır (13,14).

Nötropenik hastalarda üriner enfeksiyonlar seyrektr. İdrarda lökosit görülmemesi tanıyı güçleştirir. Başka bir odağın bulunmadığı durumlarda idrar kültüründe mikro-organizma saptanmasıyla tanı konur. Beyin, kalp, göz ve kemik enfeksiyonları ise, normal toplumdan farklı değildir (1,7).

Risk Değerlendirmesi

Nötropeni gelişen kanser hastaları kanama, damar içi yaygın pıhtılaşma, tromboz, akciğer embolisi, organ fonksiyon bozuklukları (kalp, karaciğer, böbrek) ve sepsis gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından risk altındadır. Ancak hastaların hepsi için benzer mortalite ve morbidite oranları geçerli değildir; hastalar, ileride gelişebilecek komplikasyonlar açısından farklı hazırlayıcı faktörlere sahiptirler. Bu nedenle hastalar, uygulanacak izlem ve tedavi yaklaşımının planlanması amacıyla sahip oldukları riskler temelinde sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Bugüne kadar çeşitli risk belirleme yaklaşımları üzerinde durulmuş, ancak hiçbiri istenilen duyarlılıkta bulunmamıştır.

Ülkemizde febril nötropeni çalışma grubu tarafından hazırlanan kılavuzda, hasta-izlemi gereksiniminin ve seçilecek antibiyotiklerin cinsi ile verilmiş yolunun belirlenmesinde "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer"ın (MASCC) geliştirdiği kriterler temel alınmıştır (18). Bu puanlama sisteminde, ateş yakınmasıyla başvuran nötropenik hastalar yedi risk faktörüne göre değerlendirilmekte, toplam skor azaldıkça komplikasyon gelişme riskinin arttığı vurgulanmaktadır (**Tablo 2**). Prognozu gösteren bu puanlama sistemleri, özellikle düşük riskli hastalarda tedavinin yatarak mı yoksa ayaktan mı yapılacağıının belirlenmesinde yararlı olabilmektedir. MASCC skoru >21 olanlarda, mortalite %1-3, ciddi komplikasyon riski 5'ten azdır, dolayısıyla da hastaların en az yarısının ağızdan antibiyotik verilerek 24-48 saatlik bir izlem sonrası hastane dışında tedavinin sürdürülmesinde herhangi bir sakınca olmadığı belirtilmektedir. Bu grubun geri kalanında ise %25 komplikasyon, %14 ölüm görülebileceği için, yakın izlem gerektiği vurgulanmaktadır; ancak antibiyotikle birlikte koloni uyarıcı faktör kullanımından yarar görüp göremeyecekleri henüz bilinmemektedir (15,19). Yirmi bir puanın altında kalanlar incelendiğinde ise, 7-14 puan alanların 19-20 puan alanlara göre iki kat daha fazla mortalite riskine sahip oldukları anlaşılmıştır (6,18). MASCC skoru <15 olanlarda mortalite %36 olarak saptanmıştır ve bu nedenle yüksek riskli hastaların hastanede yatırılarak izlenmesi gerekmektedir. Solid tümörlü hastalar hematolojik maligniteli hastalara göre daha yüksek puanlara sahiptirler. 1995-2000 yılları arasında yapılmış 41.779 kanser hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaneye yatırılan solid tümörlü hastalarda mortalite oranı %8 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, eşzamanlı hastalık sa-

Tablo 2: Ateşle Başvuran Nötropenik Hastalarda Skorlama Sistemi (MASCC Kriterleri)

Özellik	Puan
<i>Nötropenik ateşe bağlı semptomların yaygınlığı</i>	
Semptom yok ya da hafif	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı > 90 mmHg)	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60	2
<i>(Kaynak 18'den yararlanılmıştır.)</i>	

ysisi bir olanlarda %10,3, iki olanlarda %21,4, üç olanlarda %38,6, dört olanlarda da %50,6 oranında mortaliteye katkı olduğu gösterilmiştir (20).

Klinik Değerlendirme

Nötropenik ateşli hastalarda enflamatuar yanıtın yetersiz olması nedeniyle eritem, endürasyon olmadan cilt enfeksiyonları ve fiziksel muayene ile radyolojik incelemede infiltrasyon bulguları saptanmamasına karşın pnömoni, piyüri olmadan üriner enfeksiyon, ense sertliği ve beyin omurilik sıvısında lökosit görülmemesine karşın menenjit gelişebilir. Bu nedenle bütün hastalar her gün muayene edilmelidir. Özellikle ağız içi, farinks, akciğerler, cilt, aksilla, anal bölge, kateter giriş yerleri ve tırnak yatakları dikkatli değerlendirilmelidir. Hastanın önceden geçirdiği hastalıklar, bağışıklama geçmişi, kullandığı ilaçlar, kan nakli yapıp yapılmadığı, seyahat öyküsü ve hayvanlarla teması ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır.

Risk değerlendirilmesinde hastaların düşük riskli ve yüksek riskli olarak belirlenmesinde amaç, düşük riskli hastaların hastanede daha kısa süre tutulması ve oral antibiyotik tedavisini kullanabilmesidir. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyondan kaçınılabilir. Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amoksisilin-klavunat ile siprofloksasin kombinasyonudur (7).

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Nötropenik ateşli hastalarda organ fonksiyonlarının tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle belli aralarla izlenmesi hastalık sürecini anlamak ve ilaç toksisitelerini erken fark edebilmek açısından önemlidir.

Antibiyotik tedavisine başlamadan önce hastalardan en az iki set (bir aerop, bir anaerop) kan kültürü alınmalıdır. Hastada damar içi kateter varsa kültür de alınması gerekir. İdrar ve varsa balgam kültürleri ise, örnekte lökosit görülmesi bile alınmalıdır. Bunların yanı sıra enfeksiyon şüphesi bulunan bölgelerden de kültür alınmalıdır. Boğaz ve cilt gibi normal floranın bulunduğu bölgelerden kültür alınması maliyet-etkin değildir. Metisiline dirençli *S. aureus*, vankomisine dirençli enterokok ve çoklu direnç gösteren gram negatif bakteriler için tarama kültürleri yalnız izolasyon ve kohort çalışmaları yapılacaksa anlamlıdır (9).

Nötropenik ateşli hastalarda akciğer grafisi, yakınma olmasa bile ileride karşılaştırma yapılabilmesi için çekilmelidir. Ateşin sürmesi durumunda yinelenmeli, gerekirse tomografiyle infiltrasyon varlığı araştırılmalıdır. Akciğer tomografisinde saptanan *halo* görüntüsü, fungal pnömoninin erken belirtisidir. Abdomen sağ kadranda ağrısı olan hastalarda çekilen batın tomografisinde barsak duvarında kalınlaşma (>4 mm) tiftitis ya da nötropenik enterokoliti destekler. Üst batın ultrasonografisi ya da tomografisinde karaciğer ve dalakta görülen birden fazla hipodens lezyonlar hepatosplenik kandidozun belirtisi olabilir.

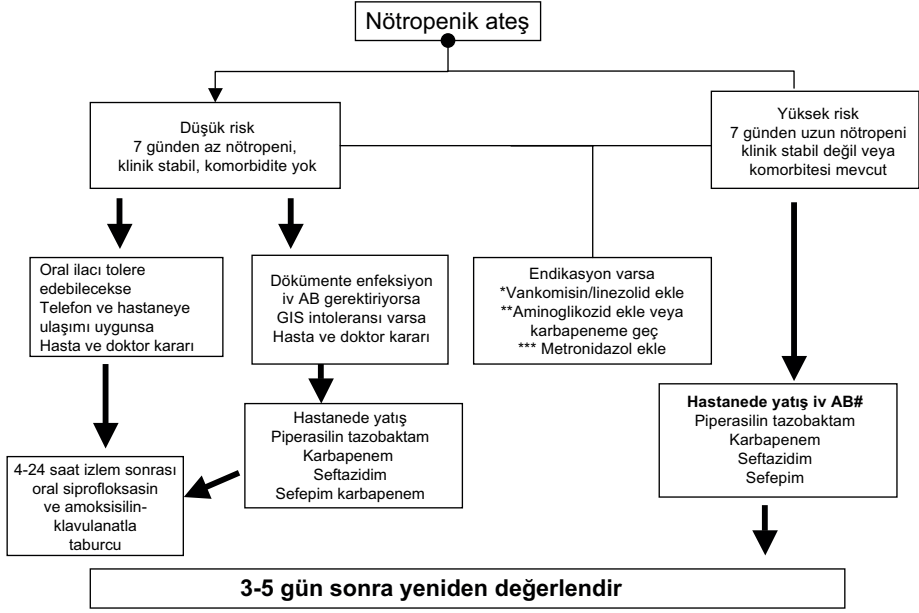
Bakteriyel enfeksiyonlar nötropenik hasta grubunda ciddi komplikasyonlar ve yüksek ölüm hızıyla ilerler. Bu hastalarda gelişen ateşin bir bakteri enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını kısa sürede anlayabilmek hayat kurtarıcı olabilir. Bakteriyel enfeksiyonları diğer ateş nedenlerinden ayırabilmek için C-reaktif protein, proenflamatuar sitokinler (TNF-alfa, interferon gama, interlökin 1, 6 ve 8) ve adezyon molekülleri (E-selektin, vas-küler adezyon molekülü 1, interselüler adezyon molekülü 1) gibi çeşitli biyolojik göstergeler araştırılmış, ancak hiçbiri yeterli duyarlılık ve özgüllükte bulunmamıştır (21,22).

Kalsitoninin öncü molekülü olan prokalsitonin (PCT), sistemik bakteriyel enfeksiyonu olanların serumlarında yüksek değerlerde saptanmıştır. Nötropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda da, ağır bakteriyel enfeksiyon ve sepsis varlığında viral enfeksiyon ya da lokal enfeksiyonlara göre serumda çok daha yüksek değerlere ulaştığı belirlenmiştir. Gram negatif enfeksiyonlarda daha belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (21,23). Serumda PCT ölçümü, sadece bakteriyel enfeksiyonları diğer ateş nedenlerinden ayırmada değil, bu enfeksiyonların prognozunu izlemeye de yararlıdır. Yapılan çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonun iyileşmesiyle birlikte PCT'nin CRP gibi diğer akut faz reaktanlara göre çok daha hızlı düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle ardışık PCT ölçümleri tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlanılabilecek bir yöntemdir.

İnvazif mantar enfeksiyonlarında klinik bulguların silik, kültür sonuçlarının sıklıkla negatif olması nedeniyle farklı tanı araçları olarak biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar arasında kanda kandida antijen (mannan, [1-3] glukun) ve antikorlarının araştırılması, bronkoalveolar lavaj, kan ya da beyin-omurilik sıvısında aspergillus tanısı için galaktomannan ve aspergillus PCR çalışmaları önde gelmektedir. Bronkoalveolar lavajda bakılan galaktomannan özellikle steroid alanlarda yararlı bulunmuş, PCR ya da yüksek çözünürlüklü tomografiyle birlikte kullanıldığında duyarlılığının arttığı belirlenmiştir. İnvazif mantar enfeksiyonlarının erken tanısında araştırılan diğer bir test, çoğu mantarın (kandida, aspergillus, akremonium, fusarium, trikosporon, *Pneumocystis jirovecii*) hücre duvarında olan (1,3) beta-D-glukan testidir. Ancak bu yeni testlerin duyarlılık ve özgüllükleri hakkında yeterli veri bulunmadığından günümüzde invazif mantar tanısı için birden fazla test sonucunun aynı zamanda değerlendirilmesi önerilmektedir (24).

Tedavi

Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hızla ilerleyerek ölümcül hale gelebilir. Bu enfeksiyonlar ve neden oldukları ateş, altta yatan hastalığın seyrini ve tedavisini etkiler. Her iki nedenle nötropenik ateşte zaman kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlamak hayat kurtarıcı olmaktadır. Nötropenik ateş acil bir medikal durumdur ve bu nedenle, sepsise ve ölüme ilerlemesini önlemek için bir saat içinde böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre ayarlanmış geniş spektrumlu, bakterisidal antibiyotik tedavisine başlanması gereklidir. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotikler, en olası virülen patojeni kapsayacak şekilde seçilmelidir. Antibiyotik seçilirken semptomlar, bulgular, hastanın kültür sonuçları, söz konusu merkezde sık görülen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve hastanın önceden kullanmış olduğu antibiyotikler göz önüne alınmalıdır. Son yıllarda birçok hastanede çok ilaca dirençli mikroorganizmalara (*Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Stenotrophomonas* türleri, MRSA, VRE gibi) sık rastlanılmakta, ayrıca immünsuprese hastalarda saptanma sıklığı artmaktadır. Hastanelerin özellikle yoğun bakımlarında ve riskli hasta takibi yapılan ünitelerinde sürekli sürveyansla etken dağılımının ve direnç durumunun izlenmesi önemlidir. Hastaya önceden kinolon gibi gram negatiflere yönelik bir ilaçla profilaksi yapıldığında gelişecek enfeksiyonların büyük bölümü gram pozitif bakterilerle olur. Yoğun sitotoksik kemoterapi alanlarda mukoza hasarının sık olması nedeniyle özellikle viridans streptokoklar, enterokoklar ve gram negatif bakteriler enfeksiyona neden olur (25). Başlangıçta verilecek ampirik tedavi *P. aeruginosa*'yı da kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Nötropenik ateşte enfeksiyon odağının saptanamadığı durumlarda önerilen ampirik tedavi yaklaşımı **Şekil 1**'de sunulmuştur.



iv: intravenöz, AB: antibiyotik, GIS: gastrointestinal sistem

* Hemodinamik dengesizlik, MRSA taşıyıcılığı, gram pozitif enfeksiyonun klinik bulguları (selülit veya pnömoni)

**Gram negatif bakteriyemi (psödomonas gibi) veya pnömoni

***Abdominal şikâyetler varsa veya Clostridium difficile enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa

Yerel direnç durumu ve önceden kullanılan antibiyotikler göz önüne alınarak seçilmelidir

Şekil 1: Nötropenik ateşte başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı (kaynak 7 ve 19'dan yararlanılmıştır)

Nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinde en çok önerilen antibiyotikler ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalardaki antibiyotik doz önerileri, sulbaktam sefoperazon (3x2 gr), piperasilin tazobaktam (4x4,5 gr) karbapenemler; meropenem (3x2 gr), imipenem'dir (4x500 mg). Merkezlerin direnç durumlarına göre sefepim (3x2 gr), seftazidim (3x2 gr) gibi antipsödomonal antibiyotikler de tercih edilebilir. Günümüzde GSBL sentezleyen bakterilerdeki artış seftazidim kullanımını kısıtlamıştır. Bir metaanaliz sonucuna göre sefepim mortalite artışıyla ilişkili bulunmuş, karbapenem kullanılan başlangıç rejimlerinde daha az tedavi değişikliğine gidilmesine karşın psödomembranöz kolit riskinin arttığı saptanmıştır (26). Yakın zamanlara kadar bu antibiyotiklere, etkililiğin artması ve direnç gelişiminin önlenmesi amacıyla aminoglikozit eklenmesi uygun görülürken, meta-analiz çalışmalarında kombinasyon tedavilerinin üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle bakteriyemi

ya da psödomonas enfeksiyonu saptanmadıkça aminoglikozidlerin 3-4 günden fazla kullanılması önerilmez (27,28).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan bakterilerdeki artan antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Günümüzde KNS ve *S. aureus* suşlarında, sırasıyla %70-90 ve %50 oranında metisiline direnç vardır. Pnömonok ve viridans streptokoklarda penisiline direnç %50'den fazla olup vankomisine dirençli enterokoklar giderek daha sık rapor edilmektedir (29). Başta *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde olmak üzere genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapan suşlar tüm sefalosporinlere dirençlidir. *P. aeruginosa*'da karbapenemlere direnç artmaktadır. Benzer şekilde, karbapenemler de dahil olmak üzere, pek çok antibiyotiğe dirençli olan *Stenotrophomonas* türleri ve *Acinetobacter* türleri gibi gram negatif bakteriler giderek daha sık izole edilmektedir. Tedavi planlanırken ilgili hastanede sık görülen mikroorganizmalar ve zamanla değişebilecek olan antibiyotik direnç durumları yakından izlenmelidir (14,15,30).

Genel durumu bozuk, komplikasyonlar açısından orta ya da yüksek riskli hastalar hastanede yatırılarak, damar içi antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Düşük riskli (MASCC kriterlerine göre >21 puan) hastalar ise 4-24 saatlik hastane gözleminden sonra, oral antibiyotiklerle taburcu edilebilirler. Böylece tedavi maliyetinde azalma ve hastanın yaşam kalitesinde artış sağlandığı bildirilmiştir (31). Hastane dışında ağızdan tedavi kararını vermeden önce hastanın uyumlu olduğundan, risklerin farkında olduğundan, ağızdan tedaviyi alamayacak bir sorunu bulunmadığından (emilim problemi, unutkanlık, vb.), gerekli durumlarda hastaneye bir saat içinde ulaşabileceğinden, evde telefonu ve ona yardımcı olabilecek bir kişi olduğundan emin olmak gerekir. Ağızdan evde tedavi için amoksisilin-klavulonat (3x1 gr) ile levofloksasin 1x750 mg/siprofloksasin (2x500 mg) en sık önerilen kombinasyondur. Onun dışında oral monoterapiler içinde moksifloksasin baş dönmesi, vertigo ve uyku bozukluğu yan etkisine dikkat edilerek önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan hastalarda ise klindamisin (4x300 mg), ishal yan etkisine dikkat edilerek seçilebilir (7).

Nötropenik hastalardaki enfeksiyon nedeni olarak gram pozitif bakterilerde görülen son 15 yıldaki artış, ampirik tedavide vankomisin kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmaların yer aldığı bir metaanalizde, ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin mortaliteyi azaltmadığı, aksine başta böbrek yetmezliği olmak üzere istenmeyen etki oranını artırdığı gözlenmiştir (32). Gram pozitif bakterilerle gelişen enfeksiyonların daha yavaş ilerlediği de göz önüne alındığında, vankomisin ancak dirençli gram pozitif enfeksiyon kanıtlandığında kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2002 yılında yayınlanan kılavuzunda, ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin koşulları olarak hipotansiyon ya da septik şok, gram pozitif enfeksiyon (tünel enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, vb.) kanıtı ya da belirtileri, önceden bilinen MRSA, penisilin ya da sefalosporin dirençli pnömokok kolonizasyonu, hastanede yüksek

MRSA ya da viridans streptokok insidansı belirtilmiştir. Ağız mukozası hasarı varlığında ya da kinolon profilaksisi uygulanan hastalarda ilk başlanan tedaviyle ateş yanıtı alınamıyorsa vankomisin eklenebilir. Diğer bir glikopeptid olan teikoplanin de vankomisin yerine kullanılabilir, ancak MRSA ve VRE'lere etkili olan linezolidin ve son yıllarda kullanıma giren daptomisin gibi dirençli gram pozitif etkili ilaçların ampirik tedavideki yeri henüz netlik kazanmamıştır. Ne var ki, etkene yönelik tedavi yapılırken, MRSA pnömonisinde linezolid tedavisi, glikopeptid grubu ilaçlara göre akciğer dokusuna geçişinin yüksek olması nedeniyle tercih edilmelidir. Daptomisin ise, bakterisidal etkililiğine ek olarak yabancı cisimlere (kateter, port gibi) ve dokulara penetrasyonu daha iyi olduğu için günlük pratikte kullanılmaktadır (7,9).

Nötropenik ateşte ampirik tedavi başlangıçta bakteriyel enfeksiyonlarla karşı karşıyadır. Ancak nötropenin uzaması ve bu süre içinde antibiyotik baskısının artmasıyla mantar enfeksiyonlarının gelişme riski artar. Kandida ve aspergillus en sık izole edilen mantar türleridir. Kandida türlerine bağlı enfeksiyonlar genellikle nötropenin ikinci haftasından sonra görülmeye başlar. Aspergillus türleri ise daha çok üçüncü haftadan sonra ortaya çıkar. Uygun antibakteriyel tedaviye karşın ateşin beş günden fazla sürmesi durumunda antifungal ilaçların eklenmesi önerilmektedir (7,9). İnatçı nötropenisi olanlarda, bir haftadan sonra tekrarlayan ateş, sinüslerde hassasiyet ya da yüzde şişkinlik, burun ve damakta siyah renkli ülserler (*Aspergillus* türleri, *Mucor*) ve uygun antibakteriyel tedaviye karşın akciğerde inatçı infiltratların olması, antifungal tedaviye başlamanın diğer endikasyonlarıdır. Nötropenik ateşli hastaların ampirik antifungal tedavisinde amfoterisin B, itrakonazol ve kaspofunginin etkileri benzer bulunmuştur (33,34). Vorikonazol özellikle invazif aspergillustan şüphelenildiğinde tercih edilmelidir. Bu hastalarda invazif fungal enfeksiyon olasılığında (galaktomannan pozitifliğinde veya HRCT mantar enfeksiyonu şüphesi durumunda) ilk tercih olarak, yüksek kanıt düzeyinde vorikonazol ve amfoterisin B tedavileri önerilmektedir.

Küf etkili antifungal profilaksi (posakonazol, amfoterisin B gibi) ise daha çok yamaya karşı konak (*graft versus host*) hastalığı gelişen kök hücre nakil hastalarına veya akciğer transplantasyonu yapılan hastalara uygulanmaktadır (7,24).

Ampirik Tedavinin Süresi

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastalar 3-5 gün sonra yeniden değerlendirilmelidir. Bu süre sonunda nötrofil sayısı normale gelir ve ateş kaybolursa tedavi sonlandırılabilir. Mukoziti olmayan ve düşük risk grubunda sayılan hastalarda nötrofil sayısı $<500 \text{ mm}^3$ olsa bile tedavi yedinci günde, yüksek risk grubunda ise nötropeni de ($\text{MNS} >500 \text{ mm}^3$) düzeldiğinde sonlandırılabilir. Derin nötropenisi ve mukoziti

olan olgularda, en az iki hafta olmak üzere, nötropeni sonlanana kadar tedavi sürdürülmelidir. Pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonu gibi belgelenmiş enfeksiyonu olan hastalarda 10-14 gün tedavi gerekir ve bu süre hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatılabilir. Nötropenik ateşli hastalarda fokal odağın ve ateşin düzelmesi birincil yanıt olarak değerlendirilir. Yüksek riskli hastalarda 4-5 ateşsiz gün, düşük riskli hastalarda ise 2-3 ateşsiz gün olması ateş yanıtını gösterir. Hastalar vital bulgular, performans durumu, oral veya GIS mukozit varlığında yeterli oral alımı olup olmaması ve kusma/ishal durumunda sıvı-elektrolit tedavileriyle günlük olarak izlenmelidir (7,27,36).

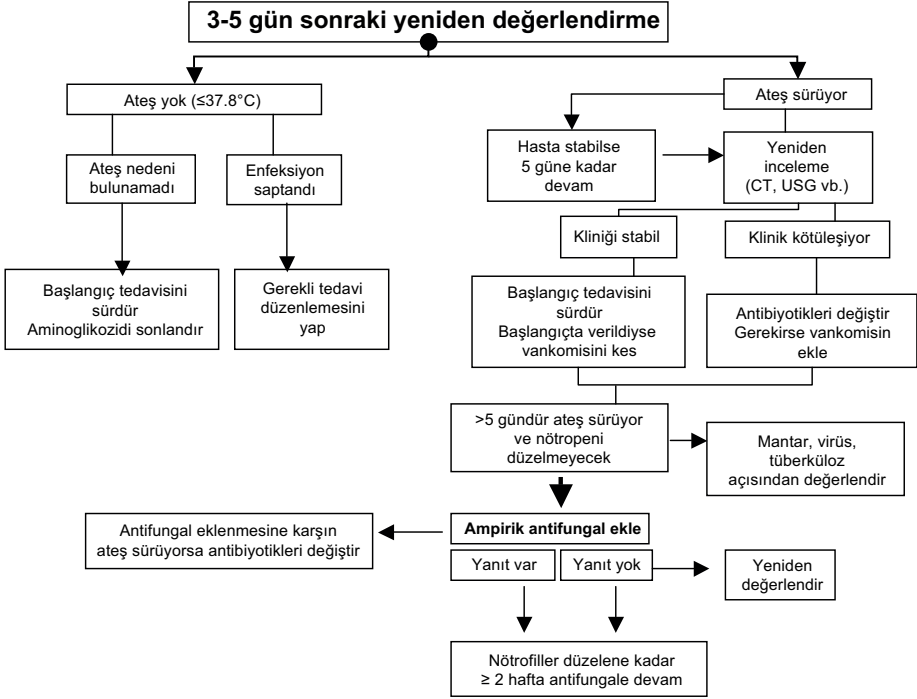
Nötropenik ateş ampirik tedavinin beşinci gününde hâlâ devam ediyorsa ve bu süre içinde neden bulunamadıysa mantar enfeksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz, virüs), dirençli bakteri enfeksiyonları ya da enfeksiyon dışı nedenler (ilaç ateşi, altta yatan hastalık, flebit, kan nakli, vb.) düşünülmelidir. Ateşin nedeni bilinmiyorsa, bu süre sonunda ampirik tedaviye antifungal ilaçlar eklenmelidir. Başlangıçta bir glikopeptid kullanıldıysa sonlandırılmalıdır. Nötropenin düzelmesine karşın ateş yüksekliği sürüyorsa hasta, kronik yaygın kandidoz ve viral hastalıklar yönünden araştırılmalıdır. Antibiyotikler nötrofil sayısının normale gelmesinden sonraki beşinci günde sonlandırılabilir. Antiviral ilaçların ampirik tedavide yeri yoktur.

Antifungal tedavi, süresi konusunda kesin bir bilgi yoktur ama hastanın ateşi düştüğünde ve nötrofil sayısı 500 mm^3 üzerine çıktığında kesilebilir. Hasta ateşsizse, ancak nötropeni sürüyorsa iki haftalık tedavi yeterlidir. Ateş ve nötropenin sürdüğü hastalarda ateş ve nötropeni düzeline kadar antifungal tedaviye devam edilmelidir. Başlangıçtaki ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan olgulara yaklaşım, **Şekil 2**'de sunulmuştur.

Koloni stimulan faktör (CSF) kullanımı, nötropenik ateşli hastalarda değerlendirildiği 40 randomize kontrollü çalışmanın metaanaliz sonucuna göre, toplam mortaliteyi değiştirmemekte ve enfeksiyonla ilişkili mortalite üzerinde net bir etki yaratmamaktadır. Ancak CSF verilmesinin, nötropeni süresini kısaltması, ateşi düşürmesi ve antibiyotik kullanım süresini sınırlaması nedeniyle hastanede yatış zamanını azaltması bakımından anlamlı olduğu vurgulanmıştır (36). Solid tümörü olan nötropenik ateşli hastalarda tek başına antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve sepsis gibi ciddi enfeksiyon varlığında kullanılabilir (37).

Profilaksi tedavî önerileri: Düşük riskli solid kanserli hastalara antibakteriyel, antiviral ya da antifungallerin rutin profilaktik amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Ancak IDSA 2010 kılavuzunda, yüksek riskli ve $\text{MNS} \leq 100 \text{ hücre/mm}^3$ olan derin ve uzamış (7 günden uzun) nötropeni durumunda florokinolon önerilmektedir (7).

Korunma önerileri: Nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişmesini engellemek için kişisel koruyucu önlemlere dikkat edilmesi çok önemlidir. Bu önlemlerin başında el yıkama gelir. Hastayla birlikte yakınlarına ve hastane personeline uygun el yıkama



Şekil 2: Nötropenik ateş süresince hastanın yeniden değerlendirilmesi (kaynak 19'dan yararlanılmıştır)

yöntemleri öğretilmelidir. Düşük riskli kanser hastalarında solunum yolu viral enfeksiyonlarından korunmada el hijyeni ve öksürük etiketlenmesi en önemli yöntemdir. İnfluenzadan korunmak içinse yıllık inaktive influenza aşısı önerilmektedir (7). Hastalar, cilt enfeksiyonu geçirenlerle temastan kaçınılmalı, çiğ besinlerden ve temizliği şüpheli içeceklerden uzak durmalıdır. Ağız hijyenine dikkat edilmeli, gerekli durumlarda antimikrobiyal ve antifungal ajanlarla ağız çalkalanmalıdır. Kan alma işlemleri dikkatli yapılmalı, nazogastrik tüp ve idrar kateterizasyonundan kaçınılmalıdır. Ağız, dışkı, idrar, cilt ve burun kültürleriyle sürveyans yapılması maliyet-etkin değildir.

Sonuç olarak nötropenik ateş tedavi yönetiminde lokal antibiyotik direnci, protokoller veya algoritmalar, mikrobiyolojik sonuçların hızlı alınması, antibiyotik tedavisine kısa sürede ve uygun dozlarla başlanması çok önemlidir. Son yıllarda tedavi ve izlem için önerilen diğer bir yöntem ise hematolog, göğüs hastalıkları uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, mikrobiyoloji uzmanı, onkolog, klinik farmakolog, enfeksiyon kontrol komitesi gibi bölümlerin multidisipliner yaklaşım ve işbirliği içinde bu hastaların izlenmesi ve tedavilerinin yürütülmesi önerilmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical therapy of Infection in Cancer Patients. In: Benett JE, Dolin R, Blaser MJ editors. *Principles Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Mandell, Douglas and Benett's; 2015.p.3395-413.
2. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80:13-20.
3. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:457-82.
4. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:2392-400.
5. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:113-5.
6. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risk of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):32-7.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011 15;52(4):56-93.
8. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2009;46(3):259.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
10. Febril nötropeni çalışma grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004;9:5-28.
11. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
12. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
13. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(2):200-10.
14. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22(3):603-10.
15. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* 2014 Nov; 69(5):417-23.
16. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(3):143-9.
17. Marchetti O, Calandra T. Infections in the neutropenic cancer patient. In: Cohen J, Powderly WG editors. *Infectious Diseases*, vol 2. 2nd ed. New York: Mosby; 2004.p.1077-92.
18. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.

19. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1055-90.
20. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-66.
21. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1718-25.
22. Fleischhack G, Kambeck J, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000;111:1093-102.
23. Yetkin F, Şenol E, Yalçın S, Haznedar R. Febril nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tanılmal ve prognostik bir göstergesi olarak prokalsitoninin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2011; 24(1): 24-30.
24. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis North Am* 2006;20:545-61.
25. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):44-8.
26. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:176-89.
27. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013 Dec;98(12):1826-35.
28. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40 (Suppl 4):253.
29. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 4):246-52.
30. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrobial Agents* 2007;29:501-9.
31. Kern WV. Risk assesment and treatment of low risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:533-40.
32. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:436-44.
33. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *British J Haematol* 2005;132:138-54.
34. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
35. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):252-6.
36. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 30;10:CD003039.
37. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours *Eur J Cancer* 2006;42: 2433-53.

Mukozit

Figen ATALAY

Kanser ve kemoterapiye bağı akut (mukozit, tükürük değişiklikleri, tat alma değişiklikleri, enfeksiyonlar ve kanama) ve geç (mukoza atrofi ve kserostomi) oral komplikasyonlar siktir (1).

Mukozit bütün gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının ülserasyonu ve enflamasyonu ile karakterizedir, üstelik enfeksiyon eklenmesiyle hayatı tehdit edebilen patolojik enflamatuar bir süreçtir. Kanser tedavisinin etkileri en fazla hızlı proliferasyon özelliği olan hücrelerde ortaya çıktığından, oral mukozitler kemoterapi ve radyoterapinin sık görülen bir komplikasyonudur. Bunun doğal sonucu olarak konağa ait hızlı çoğalan hücre popülasyonlarını içeren normal dokular da hasar görebilmektedir. Mukoza membranlarının mitotik indeksi yüksektir ve dolayısıyla hızlı epitel hücre döngüsüne bağı olarak KT ve RT'nin yan etkilerine duyarlıdır (1,2).

Mukozitler kemoterapinin intravenöz uygulanmasından yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkar ve genellikle 21 gün sonra iyileşir (2). Gerek kemoterapi gerekse radyoterapi hem DNA hasarı oluşturarak hem de DNA dışı hedefleri doğrudan etkileyerek serbest oksijen radikal oluşumunu uyarır. Bu uyarı sonucunda çeşitli proenflamatuar sitokinlerin yapımı artar. Sonuçta da doku hasarı ve ülserasyon gelişir ve mukozal bakteriyel kontaminasyona açık hale gelir (3).

Mukozit gelişiminde patolojik olaylar dört aşamada gerçekleşir (4):

- I. *Enflamatuar/vasküler faz*: Kemoterapi uygulamasından sonra, herhangi bir klinik ve belirgin bir patolojik görünümün olmadığı dönemdir.
- II. *Epitelial faz*: Kemoterapinin 4.-5. gününde, vaskülaritedeki artış nedeniyle eritem ve epitelde atrofi gelişir. Konuşma, yutma, çiğneme gibi aktiviteler azalır, günden güne mikrotravmalarla ülserler gelişir.
- III. *Ülseratif faz/bakteriyolojik faz*: Tedavinin ilk haftasını takiben ortaya çıkar; bu döneme psödomembranoz faz da denilmektedir. Epitelin kaybı sonucunda

eksüdasyonlu psödomembranlar ve ülserler oluşur. Bu sırada eşlik eden nötropeni, hasarlı mukoza üzerinde özellikle gram negatif bakteri ve maya mantarlarının yerleşmesini kolaylaştırır.

IV. *İyileşme fazı*: 12.-16. günler arasında olur. İyileşme hızını belirleyen faktörler epitelin çoğalma hızı, hematopoetik toparlanma, bölgesel mikrofloranın yeniden oluşma hızı ve yara iyileşmesini etkileyen enfeksiyon veya mekanik tahrişin varlığıdır.

Risk Faktörleri

Mukozit gelişimini etkileyen faktörler kemoterapi protokolü, radyoterapi uygulanan alanın baş ve boyun bölgesine olan uzaklığı ve hastayla ilişkili nedenler olabilir (5-8). Mukozit gelişimi ve derecesi gerek kullanılan ilaca, gerek verilen doza, gerekse hastanın toleransına göre farklılık gösterir. Ciddi oral mukozit ve ciddi diyare, platin bazlı ikili ilaç alan akciğer kanserli hastalarda eşzamanlı radyoterapi uygulansa bile nadirdir (**Tablo 1**) (9).

Tablo 1: Bazı Kemoterapi Rejimlerinde Grad 3-4 Mukozit ve Diyare Riski				
Rejimler	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Grad 3-4 oral mukozit riski (%)	Grad 3-4 diyare riski (%)
Akciğer kanserli bütün olgular	49	4750	0,79	1,38
Platinum+paklitaksel	16	2009	0,49	1,59
Platinum+paklitaksel (düşük doz)	1	49	1,02	1,02
Platinum+ paklitaksel+diğer				
Platinum+dosetaksel	1	38	1,32	1,32
Platinum+paklitaksel+diğer	7	451	1,47	2,80
Platinum+dosetaksel+diğer	1	83	0,60	0,60
Gemsitabin+platinum	18	1476	1,08	1,08
Gemsitabin+paklitaksel	2	109	1,84	3,69
Gemsitabin+vinorelbin	1	67	0,75	2,99
Vinorelbin+paklitaksel	1	175	0,29	0,20
Vinorelbin+platinum	1	203	0,25	0,25

Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda da mukozit gelişebilmektedir. Setuksimab ve erlotinib gibi epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü kullanan hastalarda %10-20 oranında mukozit gelişebilmektedir (10,11).

Mukozit gelişiminde, kullanılan ilaç türünün yanı sıra verilmiş dozu, eşzamanlı radyoterapi uygulanmaları da etkili olmaktadır. Bunun dışında hastalara verilen oksijen tedavisi, antikolinerjikler ve steroidler de ağızda kuruluk yaparak, salya akışını azaltıp dolaylı olarak mukozite neden olabilecek destek tedaviler olarak ifade edilmektedir.

Hastanın bireysel özellikleri de mukozit görülme sıklığını ve şiddetini etkilemektedir. Bu özellikler arasında hastanın yaşı, beslenme durumu, yetersiz ağız bakımı alışkanlığı, dişlerinin durumu, sigara/alkol kullanımı ve immün sistem yetersizliği mukozit gelişme riskini etkilemektedir (5,6,12).

Klinik Belirtiler

Genellikle tedaviden sonraki bir hafta içinde toksisite zirve yapar. Mukozitin derecesi ağızda hafif yanmadan ciddi erozif ülserlere ve oral beslenme bozukluğuna kadar değişebilir. Başlangıçta yumuşak dokuda eritem gözlenirken zamanla düzgün sınırlı kabarık beyaz plaklar ve mukozal soyulmaya bağlı yüzeysel ülserler görülür. Birlikte ortaya çıkan nötropeni de bu bölgelerden bakteriyel kontaminasyon ve sepsis gelişimine zemin hazırlar. Mukozit genellikle kendi kendini sınırlar ve genellikle 10-14 günde iyileşir (1,5).

Mukozitin Evrenlenmesi

Oral mukozit değerlendirilmesi için değişik skalalar kullanılmaktadır. En sık kullanılan skalalardan biri National Cancer Institute Common Terminology kriterleridir (**Tablo 2**) (13).

Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Gerek oral mukozal bariyerin bozulması, gerekse azalmış mutlak nötrofil sayısı çeşitli bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar. Nötropenik hastalarda ve özellikle transplantasyon uygulanan hastalarda mukozit nedenli oral enfeksiyonlardan en sık rastlanılanı oral "kandidiazis"tir. İkinci sıklıkta gözlenen enfeksiyöz ajan ise "herpes simpleks"tir. Yüzeysel orofaringeal kandidiazis, topikal nistatinle tedavi edilebilir (14,15).

Tablo 2: Mukozit Evreleri

Evre 1	Asemptomatik veya hafif semptomlar Müdahaleye gerek yok
Evre 2	Orta derecede ağrı, beslenmeyi bozmuyor Diyet modifikasyonu gerekli
Evre 3	Şiddetli ağrı Oral beslenmeyi bozmakta
Evre 4	Hayatı tehdit eder tarzda Acil girişim şart
Evre 5	Ölüm

İdeal Mukozit Yönetimi

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi klinisyenler, diş hekimleri, onkoloji hemşireleri ve beslenme uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Tedavi Öncesi Ağız ve Diş Bakımı

Profilaktik ağız bakımı

Onkolojik tedavi öncesi ayrıntılı bir ağız muayenesiyle mevcut veya kanser tedavisi sırasında sorun çıkaracağı düşünülen hastalıklar ile durumların tedavisi, kanser tedavisine bağlı olarak gelişen ağız içi komplikasyonları en aza indirecektir. Kemoterapi öncesi yapılan oral hijyen protokollerinde diş kökü değerlendirilmesi, çürük tedavileri ve gerekiyorsa endodontik tedavilerin yer alması önerilir.

Önleyici Yaklaşım

Mukoziti Önleme

Kemoterapi ile ilişkili mukoziti önlemek veya azaltmak için çeşitli stratejiler vardır. Ancak bunlardan çoğunun yararı sınırlıdır. Toplam 10,514 randomize olgunun katıldığı 131 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, mukozitin önlenmesi veya şiddetinin azaltılması bakımından plaseboya göre 10 uygulama, istatistiksel olarak zayıf da olsa, yararlı bulunmuştur (16):

- Aloe vera
- Amifosfin
- Kriyoterapi
- G-CSF
- İntravenöz glutamin
- Bal
- Keratinosit büyüme faktörü
- Lazer

- Polimiksin/tobramisin/amfoterisin antibiyotik pastil
- Sukralfat

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology) kılavuzunda da oral kriyoterapi, palifermin ve düşük doz lazer tedavisinin yararlı olduğu belirtilmektedir (17).

Özellikle bolus tarzda 5 fluorourasil kullanan hastalarda mukozit önemli bir sorundur ve çeşitli çalışmalarda oral buz uygulamasının vazokonstrüksiyonu uyararak kısa etki süresi boyunca bu ilacın oral yan etkilerinden koruma sağladığı gösterilmiştir. Her ne kadar veriler sınırlı olsa da, kriyoterapinin yüksek doz melfalan uygulamasından sonra gelişen mukoziti önlemede de etkili olduğu bildirilmiştir (16,17).

Palifermin bir rekombinan keratinosit büyüme faktörüdür ve epitel hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. Değişik çalışmalarda, yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli uygulanan hastalarda kemoterapi ile birlikte palifermin uygulamasının mukozitin ağırlığını ve süresini azalttığı gösterilmiştir (16-18).

Glutamin, hızlı çoğalan hücrelerin nükleik asit sentezi için öncü bir aminoasittir. Parenteral glutamin tedavisinin mukoziti önlemede yararı kesin olarak gösterilememiştir. Oral glutaminin yararı konusunda çelişkili bilgiler vardır. Biyoyararlanımının daha yüksek olduğu oral L-glutamin (saforis) formülasyonlarının mukozit ağırlığını azaltmada etkili olduğu kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (17). Sadece tek bir çalışmada olumlu sonuç bildirilmiş olması nedeniyle günümüzde uluslararası kılavuzlarda rutin olarak önerilmese de, kemoterapi sonrası ciddi mukozit geliştiren hastaların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda tedavi öncesi helyum-neon lazer uygulamasının mukoziti azalttığı saptanmıştır (18).

Diğer profilaktik yaklaşımlardan hematopoetik koloni uyarıcı faktörlerin (CSFs) kemoterapiye bağlı mukoziti engelleme ve mukozit şiddetini azaltma etkisi vardır. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle günlük pratiğe girmemiştir (19). Klorheksidin mukozit insidansında ve şiddetinde azalma sağlar (20).

Oluşmuş Mukozitlerin Tedavisi

Mukozit tedavisinde amaç

- Mukozaların bakımı (temiz ve ıslak tutulmalı)
- Enfeksiyonun tedavisi
- Yeterli sıvı ve gıda alımının sağlanması

Oral Mukozitte Önlem ve Tedavi

Oral bakım, topikal mukoza koruyucular, topikal ve/veya sistemik analjezik-anestezikler, E vitamini ve kapseisin bazı olgularda semptomatik iyileşme sağlar.

- Günde 2-3 kez yumuşak fırça ile diş fırçalama
- Hafif gargaralar: SF, sodyum bikarbonat solüsyonu her 2-3 saatte bir yapılır
- Antimikrobiyal gargaralar: Klorheksidin (Klorhex) ve povidon iyot (Batikon), günde 3-4 kez birkaç dakika
- Ağrıyı azaltmak için %2'lik lidokain ve magnezyum hidroksit solüsyonu (Mucaine) karışımı kullanılır.
- Topikal olarak kullanılan bir diğer ajan, içinde alkol ve gliserin bulundurmayan morfin solüsyonlarıdır.
- Anestezi ile sukralfatın (bariyer oluşturucu) (Antepsin, Peptiliz) birlikte kullanımı, ağrı gidericiye olan ilaç ihtiyacını azaltır.
- Karışım solüsyonu olarak Difenhidramin 10 cc + jetokain amp 20 mg/1 cc + Mucaine 10 cc kullanılmaktadır. Yutulmamalı ve yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır.
- Jetokain yerine Aritmal ampül ve mukain yerine Talcid kullanılabilir.
- Ayrıca novokain 0.3 gr ve gliserin 30 gr karışımı sık kullanılmaktadır.
- Benzidamin (Tantum, Tanflex, Benzidan) topikal analjezik içerikli gargara.
- KT sonrasında ağız florasında Gram (+) etkenlerden Gram (-)'lere geçiş olmaktadır. Gram (-) etkenli mukozitler daha kötü gidişlidir. Antibakteriyel içeren gargaralar çok önerilmez. Ancak mukozit sonrasında bozuk dokuda mantar yerleşmişse tedavide antifungallerden yarar sağlanır. En sık oral nistatin ve flukanazol kullanılmaktadır.
- Kepivance™ (palifermin) KT ve RT'ye bağlı olarak oluşmuş mukoza hasarında epitel kalınlığını artırıp iyileşme süresini kısaltarak etkili olmaktadır.

Diyare

Kemoterapi verilen hastaların %20-40'ında ciddi düzeyde diyare görülebilir. Kemoterapilerin neden olduğu diyare mekanizmasında, yalnızca epitel yüzeyindeki hasar değil, bazı kemoterapötiklerin yol açtığı kolinerjik veya osmotik etki de diyare yapabilir. Kemoterapiye bağlı diyarede volüm eksikliği, renal yetmezlik ve elektrolit dengesizliği olabilir; bazen de yaşamı tehdit edecek kadar ağır sonuçlar görülebilir. Sitotoksik kemoterapilerin dışında hedefe yönelik tedavilerle de ciddi diyare olabilir. Kemoterapötik ajanlardan diyareye yol açanlar 5-fluorourasil (5-FU), metotreksat, irinotekan, taksanlar, monoklonal antikorlar, hormonal ajanlardır (22).

Akciğer kanserinde kullanılan kemoterapötik ajanlardan pemetrekset ile tedavide evre 1 veya 2 diyare oranı yaklaşık %10-15'tir. Hedefe yönelik tedavide kullanılan epidermal büyüme hormonu reseptörleri (EGFR) inhibitörleri erlotinib, gefitinib veya afatinib'de yaygın olarak diyare gelişir. Özellikle afatinible tedavi olan hastalarda

%90'ın üzerinde görülür, %15'ten azında ise ciddi diyare olur. EGFR inhibitörleriyle oluşan diyare, tipik olarak loperamidle kolaylıkla tedavi edilir. Ancak bazı hastalarda doz azaltımına gidilmesi veya tedaviye ara verilmesi gerekebilir (23). Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinib ve seritinible de diyare yaygındır (24). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptör inhibitörlerinin hepsinde diyare önemli bir yan etkidir, %30-79 oranında görülür (en fazla vandetanib ile) (25).

Diyarede Tedavi Yaklaşımı

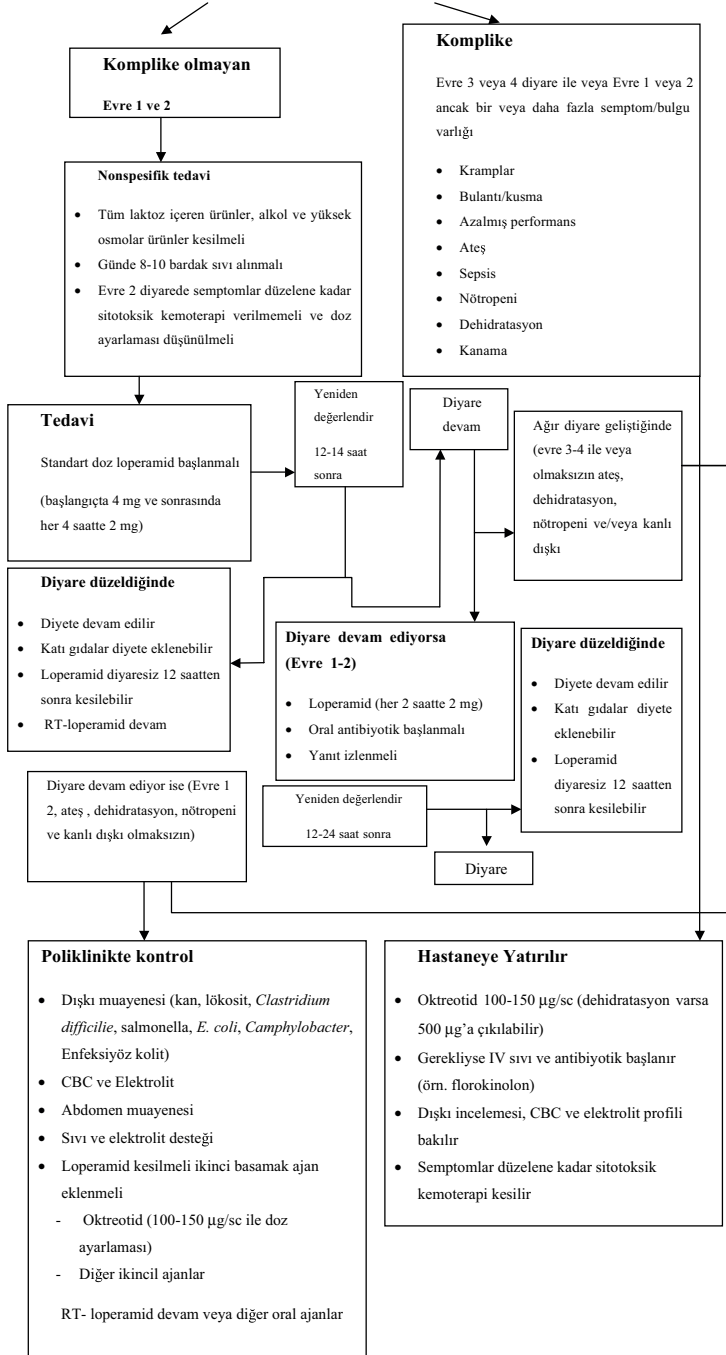
Kemoterapiyle ilişkili diyare değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta diyarenin derecesinin belirlenmesidir (**Tablo 3**) (26). **Şekil 1**'de kemoterapiyle ilişkili diyarede tedavi algoritması yer almaktadır (27). Diyare tedavisinde hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik yaklaşımlar bulunmaktadır. Başlangıçta diyareyi artıran her türlü yiyeceğin kısıtlanması ile sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması gerekmektedir. Tedavi sırasında mukozal hasar nedeniyle gelişen laktoz eksikliği için süt içeren besinler mutlaka sorgulanmalıdır. Tedavide esas amaç diyare hacmini azaltmak ve dehidratasyonu tedavi etmektir. Eğer semptomlar devam ederse ve hasta nötroopenik ise antibiyotik kullanmak gerekir.

Diyarede yüksek doz *loperamid* (*lopermid*) ve *difenoksilat/atropin* (*lomotil*) önerilmektedir. *Loperamid* analjezik olmayan barsak düz kaslarını etkileyerek barsak motilitesini azaltır. 4 mg dozda başlanıp, her iki saatte bir 2 mg kullanılır. *Loperamid*'e ve *lomotile* dirençli hastalarda *oktreotid* (*Sandostatin*) kullanılabilir. Bu ajan serotonin, vazoaaktif intestinal peptid ve gastrin gibi G_i kanal hormonlarını inhibe ederek, barsaktan geçiş zamanını uzatır, elektrolitlerin emilimini artırır, mezenter kan akımını ve sıvı-elektrolit sekresyonunu azaltarak etki gösterir. Önerilen doz ise günde 3 kez 100-150 mg/sc'dir ancak yanıt alınamayan olgularda 2500 mg'a kadar çıkılabilir.

Tablo 3: Diyare Değerlendirme Dereceleri

Yan etki	Diyare
Evre 1	< 4 defekasyon/gün; Hafif
Evre 2	4-6 defekasyon /gün veya gece; Orta
Evre 3	>7 defekasyon/gün veya inkontinans; Ağır
Evre 4	Yaşamı tehdit eden yoğun bakım gerektiren durumlar
Evre 5	Ölüm

Kemoterapiyle ilişkili diyare tedavisi



Şekil 1:

Loperamid'e dirençli hastalarda *budesonid* veya *kodein* türevleri de kullanılabilir. Yan etkileri nedeniyle antikolinergik ilaçlar önerilmez, ancak şiddetli krampları olan hastalarda yararı olabilir (28-30).

Konstipasyon

Konstipasyon, defekasyon sıklığının azalması (haftada 3'ten az barsak hareketi) ve eşlik eden rahatsızlık hissi ile ekstra güç gerektirmesidir. Kanser hastalarında kabızlık görülme oranı oldukça yüksektir. Kanser hastalarında kabızlık doğrudan kanserle ilişkili faktörlere bağlı olarak gelişebileceği gibi, tedaviyle ilişkili faktörlere de bağlı olabilir (31). Patogenezindeki mekanizma tam olarak bilinmemektedir ama genellikle kemoterapötiklerin yan etkileri veya antiemetikler, opioidler, antidepresanlar, alüminyum veya kalsiyum içeren antasidler gibi kanserin neden olduğu semptomları kontrol etmede kullanılan ilaçlar konstipasyona neden olur. Malignitenin seyri veya tedavisi sırasında gelişen elektrolit bozuklukları, örneğin hiperkalsemi, hiponatremi, hipokalemi ve üremi konstipasyon gelişmesine yol açabilir (32,33). Dehidratasyon önemli bir kabızlık nedenidir ve yeterince sıvı alınması kabızlığın hem önlenmesini hem de tedavisini sağlar. Kabızlığa yol açabilecek ilaçlar kullanılmaktaysa, beraberinde yeterli dozda laksatifler verilmelidir (**Tablo 4**) (34).

Tedavide besin düzenlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, hacimsel laksatifler, osmatik laksatifler (polietilen glikol, laktuloz, magnezyum hidroksit, sitrat ve sodyum sülfat tuzları) veya uyarıcı laksatifler (aloe, sena gibi) ve barsak geçiş zamanını artıran prokinetik ajanlar (misoprostol, tegasorod) kullanılabilir. Neden hiperkalsemi ise hidrasyon sağlanmalı, diüretik ve bifosfonatlar; hipokalemiye bağlı ise potasyum preparatları, meyve ve sebze verilmelidir (33,34).

Ekstravazasyon

Damar içine uygulanan sıvı veya ilacın damar dışına çıkarak doku içine sızmasıyla ortaya çıkan doku yaralanması olarak tanımlanır (35). İnsidansı değişik yayınlarda %0,01 ile %7 arasında değişmektedir (36). Kemoterapi ilaçları, neden oldukları doku yaralanmalarına bağlı olarak vezikan, iritan, eksfoliant, enflamatuar ve nötral ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır (**Tablo 5**). Vezikan ilaçlar doku yaralanmasına ve nekroza, iritan ilaçlar ise doku nekrozu olmaksızın enjeksiyon alanında ya da ven boyunca ağrı, sertlik ve flebite yol açan ilaçlardır. Eksfoliant ajanlar doku hasarına daha az yol açarken enflamasyona ve deride soyulmaya neden olabilirler. Nötral ajanlar ise enflamasyon ve hasar oluşturmazlar (37).

Tablo 4: Yaygın Kullanılan Laksatif İlaçlar		
Laksatif	Dozu	Ek notlar
Kitle artırıcı Metilselüloz Psyllium Polikarbofil Kepek	Türkiye’de yok Türkiye’de yok Türkiye’de yok 30-60 g (x3) toz	
Yumuşatıcı Laksatifler A. Kaydırıcılar Mineral yağı (sıvı vazelin) (sokol 200 ml) Gliserin Sıvı bitkisel yağ B. Nemlendiriciler Dokuzat sodyum Dokuzat kalsiyum (Türkiye’de yok)	15-54 ml/yatmadan önce 3 g içeren suppozituar Türkiye’de yok Türkiye’de yok Türkiye’de yok	Sıvı vazelin, vit A, D, E ve K eksikliği, anal kaşınıtı ve lipid pnömonisi (aspirasyondan kaçınılmalı), parafinomaya neden olabilir
Osmotik Laksatif-Purgatifler <ul style="list-style-type: none"> Laktuloz Sorbitol (libalaks lavman, kansilak) Polietilen glikol Magnezyum sülfat, sodyum sülfat, magnezyum sitrat 	(Duphalac 10-25 ml/gün, osmolak 1-2 ölçek/gün, Laevolac 2x15 ml, Lactulac 2x15 ml) 15-30 ml (x2) 300 ml/gün	Sodyum tuzları konjestif kalp yetmezliğinde ve hipertansiyonda, Mg ve K tuzları böbrek yetmezliğinde kontrendikedir
Stimülan Laksatif-Purgatifler <ul style="list-style-type: none"> Bisakodil Hint yağı Senna (senozid A ve B) (Sinameki, pürsenid) 	5-10 mg /gün 4-60 ml/gün 15-30 mg/ gün	Etki yeri kalın barsaktır. Abdominal ağrı, bulantı, kusma, akut cerrahi abdomen tıkanmalarında, akut hepatitte kontrendikedir. İlaç alınmadan 1 saat önce ve sonra antiasitler ve süt alınmamalı Senozid’ler şeker hastalarında dikkatli kullanılmalı, elektrolit kaybı, atonik kolona neden olabilir
Prokinetik Metoklopromid		

Ekstravazasyon tanısı genellikle klinik olarak lokal ağrı, yanma hissi, şişlik, kızarıklık ve enjektörle çekildiğinde kanın gelmemesiyle konur. Ekstravazasyonda başlangıçta lokal ağrı, sıcaklık artışı, şişlik, infüzyon alanında kızarıklık, yanma ve eritem ile damar boyunca hassasiyet ve kaşınma vardır. İki-üç gün içinde kızarıklık, ağrı, endürasyon, kuruma, soyulma veya bül oluşumu olabilir. Küçük volümdeki ekstra-

Tablo 5: Sitotoksik Ajanlar ve Sınıflama

Vesikanlar	Eksfoliant	İrritanlar	Enflamatuvar	Nötral
Paklitaksel	Sisplatin	Karboplatin	Etoposid fosfat	Gemcitabin
Vinorelbin	Dosataksel	Etoposid	Pemetreksed	Bleomisin
Mitomisin	Doksorubisin	İrinotekan	Florourasil	Siklofosamid
Doksorubisin	Topotekan	Bortezomib	Metotreksat	İfosamid
Vinkristin		Teniposid	Raltitrexed	Kladribin
Epurubisin				Fludarabin
Vindesin				Asparaginaz
Vinblastin				İnterferonlar
Streptozosin				Rituksimab
Treosulfan				Transtuzumab
				İnterlökin 2

vazasyonlarda semptomlar birkaç haftada kaybolurken, fazla miktarda olanlarda cilt ülserasyonu ve nekroz gelişebilmekte ve nekroz fasya, tendon ve periostiuma kadar uzanabilmektedir. Bazen ilaçlar doğru uygulanırsa bile ekstrevasyona benzer lokal reaksiyona neden olabilirler. Ekstrevasyona olmayan reaksiyonlarda kanül alanında ve ilaç uygulanan ven boyunca kızarıklık, ürtiker ve lokal kaşıntı olabilir. Akciğer kanserinde kullanılan kemoterapötik ilaçlardan sisplatin lokal doku reaksiyonu yapar ama gemcitabin, sisplatin ve vinorelbin kimyasal flebite neden olurlar. Kimyasal flebit, sıklıkla tromboz veya venin sklerozunu izleyen venin enflamasyonudur. Kanül alanında şişlik ve ağrı ven boyunca kramplara yol açar (36).

Tedavi

Etkilenen ekstremitenin yükseltilmesi ve sıcak veya soğuk uygulamayı içeren non-farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca sodyum tiosülfat solüsyonu ve dimetil sülfoksit (DMSO) ekstrevasyonda antidot olarak önerilmektedir (Tablo 6) (36,38).

Ekstrevasyona geliştiğinde:

1. İlaç uygulaması hemen durdurulmalıdır.
2. Ekstrevasyona takip formu kullanılarak bulgular değerlendirilmeli, işlemin yapıldığı tarih ve saat, venöz girişim türü ve yeri, ilacın uygulanma tekniği, ekstrevasyona uğrayan ilacın yaklaşık miktarı, hastadaki belirtiler ve odağın görüntüsü kayıt edilmelidir.
3. Kateter yerinden oynatılmadan başka bir enjektörle ilaç 20 ml kadar aspire

Tablo 6: Sitotoksik İlaç Ekstravazasyonlarında Önerilen Tedavi Rejimleri

İLAÇ	TEDAVİ	UYGULAMA YOLU	SIKLIĞI	SÜRESİ
<ul style="list-style-type: none"> Vinka alkaloidleri (Vinblastin, Vinkristin, Vinorelbin) Epidofilotoksinler (örn. Etoposid) 	Sıcak uygulama	Topikal	Günde 4 kez 15-20 dak	24-48 saat
	Hiyalüronidaz	Subkutan	Tek uygulama: her biri 0,2 ml olan 5 ayrı enjeksiyon ile ekstravaze alana subkutan uygulanır	
Antrasiklinler (örn. Doksorubisin)	Soğuk uygulama	Topikal	15 dak aralıklarla 30-60 dakika	
	Deksrazoksan	Ekstravazasyon alanından uzaktaki bir büyük venden 1-2 saatte	1000 mg/m ² 6 saat içinde, 1000 mg/m ² sonraki 24 saat ve 500 mg/m ² sonraki 48 saat	
	DMSO	Topikal	Deksrazoksan 6 saat içinde başlanmamışsa her 8 saatte bir steril gazlı bez ile %50 DMSO ekstravazasyon alanına uygulanır, hava almasına izin verilir, kapatılmaz	7 gün
Mitomisin	Soğuk uygulama	Topikal	Günde 4 kez 15-20 dakika kadar	24 saat
	DMSO	Topikal	8 saatte bir steril gazlı bezle %50 DMSO ekstravazasyon alanına uygulanır, hava almasına izin verilir, kapatılmaz	7 gün
Taksanlar (Dosataksel, Paklitaksel)	Soğuk uygulama	Topikal	Günde 4 kez 15-20 dk kadar	
	Hiyaluronidaz	Subkutan	Her biri 0,2 ml olan 5 ayrı enjeksiyon total 1 ml (150 birim) sc olarak ekstravazasyon alanına bir kez uygulanır	

Tablo 6: devamı

İLAÇ	TEDAVİ	UYGULAMA YOLU	SIKLIĞI	SÜRESİ
Sisplatin Karboplatin Dakarbazin	Soğuk uygulama	Topikal	Sodyum tiosülfat antidotu uygulanmasını izleyen 6-12 saat içinde	6-12 saat
	Sodyum tiosülfat	Subkutan	Tek doz	
İfosamid	Hiyaluronidaz	Subkutan	Her biri 0,2 ml olan 5 ayrı enjeksiyon, total 1 ml (150 birim) sc olarak ekstravazasyon alanına bir kez uygulanır	
Diğer Ajanlar	Soğuk uygulama	Topikal	En az 4 kez 15-20 dk	24 saat

edilmeli, aspire edilen miktar kayıt edilmelidir. Verilen ilacın antidotu varsa IV olarak ya da ekstravazasyon bölgesine, saat yönünde hareket ederek subkutan olarak verilmelidir.

4. Kateter basınç yapılmadan, dikkatle çıkarılmalıdır.
5. Tedavide kullanılan ilaca göre girişim yapılmalıdır (Bkz. **Tablo 6**).
6. Ekstravazasyon alanı immobilize edilmelidir. Söz konusu olan yer kolsa kalp seviyesi üzerine çıkacak şekilde yükseltilerek, mümkünse 48 saat bu pozisyonda durması sağlanmalı ve bu pozisyon 2-4 saatte bir kontrol edilmelidir.
7. Ekstravazasyon santral yoldan (santral venöz kateter-SVK) uygulama sırasında gelişmişse,
 - a. İlaç hemen durdurulmalı ve SVK bölgesi tanı için incelenmelidir.
 - b. Port kateter varsa port iğnesinin yerleştirilme durumu incelenmelidir.
 - c. Sızan ilaç bölgeden hemen aspire edilmeli, antidotu varsa aşırı basınçtan kaçınılarak, SVK bölgesine, IV yolla gerekli miktarda verilmelidir.
 - d. Hastanın implante portu varsa antidot damla damla uygulanmalıdır.
8. Hasarlı alanda ağrıyı azaltmak için sistemik analjezikler ve/veya lokal ağrı kesici ilaçlar (krem, sprey vb.) uygulanabilir.
9. Etkilenen ekstremitenin motor fonksiyonu ve dolaşımı izlenmelidir.
10. Hastanın cesaretlendirilmesi tedavinin sürdürülebilmesi için önemlidir.
11. Yirmi dört saat içinde kızarıklık ve flebit ortaya çıkarsa cerrahi konsültasyon istenmelidir (nekrotik dokuların çıkarılmasında eksizyon, debridman ve deri grefti uygulanabilir).

12. Eğer cilt açıksa, bül varsa veya nekrotize ise iyileşene kadar her 12 saatte bir silver sulfadiazin (Silverdin) uygulanabilir.
13. Gereğinde yara bakımı yapılarak bölge enfeksiyondan korunmalıdır.
14. Gereğinde hasta plastik cerrahiye yönlendirilmelidir.

Trombositopeni

Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesidir. Kemoterapiye bağlı trombositopeni miyelosüpresif tedavinin sık görülen hematolojik toksitesidir. Ciddi trombositopeni sadece spontan hemoraji ile yaşamı tehdit eden kanamalara neden olmaz, aynı zamanda tedavinin ertelenmesine veya sonlandırılmasına da yol açabilir.

Kanserli Hastada Trombositopeni Nedenleri

Azalmış trombosit yapımı

- Kemoterapi
- Radyoterapi
- Kemik iliğinin tümörle infiltrasyonu
- Kemoterapi dışı ilaçlar

Artmış trombosit yıkımı

- Dissemine intravasküler koagülasyon
- İdiyopatik trombositopenik purpuraya benzer tablo
- İlaçlar

Anormal trombosit dağılımı

- Hipersplenizm

Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altına düştüğünde kanama olasılığı vardır, 20.000 'in altına düştüğünde ise spontan kanama olasılığı bulunur. Peteşi, ekimoz ve hematoma önemli klinik bulgulardır. Ancak intrakraniyal kanamalar, trombositopenide mortalite nedeni olabilecek, en korkulan klinik durumdur. Bu nedenle intrakraniyal kanamayı gösterebilen nörolojik bulgulardan baş ağrısı, konfüzyon ve letarjinin acilen değerlendirilmesi gerekir. **Tablo 7'**de trombosit düzeylerine göre yapılabilecek girişimler özetlenmektedir.

- Kemoterapiye bağlı trombositopeni çoğunlukla bir haftada düzeler.
- İmmün kökenli olmayan ağır trombositopenilerde trombosit sayısı çok azaldığında ya da kanama durumunda trombosit transfüzyonu yapılabilir.

Tablo 7: Trombosit Düzeyleri ve Girişimler

Trombosit düzeyi	Girişimler
150.000-400.000/mm ³	Normal
<100.000/mm ³	Hafif kanama riski, kemoterapi azaltılabilir veya ertelenebilir
<50.000/mm ³	Orta derecede kanama riski, koruyucu önlemler alınır
<20.000/mm ³	Hastaneye yatırılması veya evde desteklenmesi gerekir
<10.000/mm ³	Gastrointestinal ya da serebral kanama riski, yakın izlem Trombosit transfüzyonu

- Trombosit sayısı 5000-10.000/mm³'ün altında olan asemptomatik olgularda transfüzyon yapılmalıdır. Kanama riski bulunan olgularda bu sınır 20.000/mm³'tür.
- Bir ünite aferez trombosit süpsansiyonu 60-70 kg ağırlığında bir erişkin hastada trombosit sayısını ortalama 30-50x10⁹/mm³ artırır.
- Trombosit süpsansiyonları servislerde bekletilmez, kullanımdan önce istek yapılmalı ve yarım saat içinde takılmalıdır (39,40).

KAYNAKLAR

1. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:400.
2. Sausville EA, Longo DL. Principles of cancer treatment. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw Hill Medical;2008; 514-33.
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995-2025.
4. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995. .
6. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, Amadori S, de Fabritiis P. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92:222-231
7. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh AS-J, Kefe DMK. Chemotherapy-Induced Mucositis: The Role of Gastrointestinal Microflora and Mucins in the Luminal Environment. *J Support Oncol* 2007;5:259-267

8. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. On behalf of the ESMO guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 21(supplement 5):261-265.
9. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820.
10. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012; 17:135.
11. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011; 47:441.
12. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiology, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head and Neck*. 2004;1: 77-84.
13. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (Accessed on March 08, 2011).
14. AU Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T SO. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011 Apr 13;(4):CD000978. doi: 10.1002/14651858.CD000978.pub5
15. Lalla V, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2014;120:1453-61.
16. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27:127.
17. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109:322.
18. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2011; 19:1069.
19. van der Lelie H, Thomas BL, van Oers RH, et al. Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann Hematol* 2001; 80:150.
20. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, et al. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3:483.
21. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh AS-J, Keefe DMK. Chemotherapy-Induced Mucositis: The Role of Gastrointestinal Microflora and Mucins in the Luminal Environment. *J Support Oncol* 2007;5:259-267
22. Gibson RJ, Keefe DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 890-900
23. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327
24. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al: Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 370:1189-1197, 2014
25. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor(VEGF) inhibitors. *EJC Suppl*.2013;11(2):172-191.

26. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Accessed October 22, 2013).*
27. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918.
28. Leonard B. Saltz, MD J Understanding and Managing Chemotherapy-Induced Diarrhea Support Oncol 2003;1:35–46
29. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:148.
30. Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Hübel K, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2013; 24:1189.
31. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358:2332.
32. Gibson RJ, Kefe DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 890-900.
33. Solomon R, Cherny NI. Constipation and Diarrhea in Patients with Cancer. *Cancer J*. 2006; 12: 355-364.
34. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 13. Basım, s. 1423-1453, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2012.
35. Fischer D, Knobf M, Durivage H. *The Cancer Chemotherapy Handbook*, Mosby, 1997. p.514.
36. Fidalgo PAJ, Fabregat GL, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO EONS clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 7): 167-173.
37. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:26-30
38. Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice, 3rd ed, Oncology Nursing Society, Pittsburgh, PA, 2009. Section V: Immediate Complications of cytotoxic therapy, p.105.*
39. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009;7: 911-918.
40. Hitron A, Steinke D, Sutphin S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *J Oncol Pharm Pract*, 2011; 17(4): 312-319.

Kemoterapötik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Gözde KÖYCÜ
Ferda Öner ERKEKOL

Giriş

Aynı veya benzer kemoterapi ajanlarıyla tekrarlanan kür alan hastalarda bu ajanlara karşı duyarlanma ve tekrar karşılaşma sonrasında aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi giderek artmaktadır (1,2). Kemoterapi ajanlarının neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları, bir sonraki uygulamada daha ağır reaksiyona ve hatta ölüme neden olabile potansiyelleri nedeniyle bu ajanların kullanımını kısıtlar (3,4). Alerjik reaksiyon gelişmiş hastalarda, premedikasyon uygulamasının ve/veya infüzyon hızının azaltılmasının, ilacın tolere edilmesi konusunda her zaman başarılı olamadığı bilinmektedir (5).

İlaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi durumunda hekimlerin, tedavinin devamı veya sonlandırılması ve bunların riskleri konusunda karar vermesi gerekmektedir. Ancak kemoterapötik ajanlar söz konusu olduğunda tedavinin kesilmesi kararı kolay alınamamaktadır. Alternatif kemoterapi rejimlerinin etkililiği de, tümör duyarlılığı/duyarsızlığı nedeniyle genellikle sınırlı olduğundan kolaylıkla ilaç değişimi yapılamamaktadır. Bu durum hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir.

İmmünpatogenetik olarak ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, Gell-Coombs sınıflandırmasında, Tip 1: IgE aracılı reaksiyonlar, Tip 2: sitotoksik reaksiyonlar (immün hemolitik anemi, immün trombositopeni, immün granülositopeni, vaskülitik sendromlar), Tip 3: immün kompleks reaksiyonları (serum hastalığı), Tip 4: T hücre aracılı reaksiyonlar (kontakt dermatit, makülopapüler ekzantemler, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz) olmak üzere dört tipte sınıflandırılmaktadır (6,7).

Klinik olarak ise, erken tip ve erken tip olmayan (gecikmiş) reaksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Erken tip reaksiyonlar ilaç kullanımı sonrasında 1-6 saat içinde ortaya çıkan, IgE aracılı anafilaktik reaksiyonlar (tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları) ve IgE aracılı olmayan ama klinik olarak anafilaktik reaksiyonları taklit eden anafilaktoid (non-immünolojik) reaksiyonlardan oluşmaktadır (7,8). Kemoterapötiklerle erken tip olmayan (gecikmiş) reaksiyonlar (tip 2, tip 3, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı gelişen tablolar) da bildirilmektedir ancak bu yazıda yalnız erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarından söz edilecektir (9). Bunun nedeni, erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının diğerlerine göre daha sık görülmesi ve bu grup hastada hızlı desensitizasyon şansı bulunmasıdır. Hızlı desensitizasyon, ilaç antijenlerine karşı geçici bir yanıtızlık oluşturulup hastaların aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirdiği ajanı tolere etmesini sağlayabilmekte ve böylece hastalara tümörlerinin duyarlı olduğu birinci basamak ajanlarla tedavi şansı verilebilmektedir (2,9-12).

Aşağıda öncelikle kemoterapötiklere bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları genel başlıklar altında değerlendirilecek, daha sonra bazı kemoterapötik gruplarına bağlı reaksiyonlar ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Kemoterapötiklere Bağlı Erken Tip Aşırı Reaksiyon Mekanizmaları

Erken tip reaksiyonlar, yukarıda belirtildiği gibi, IgE aracılı anafilaktik reaksiyonlar (tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları) ile non-immünolojik anafilaktoid reaksiyonlardan oluşmaktadır (7,8).

IgE Aracılı Anafilaktik Reaksiyonlar

İlaç antijenleri, hastalarda tekrarlayan kürlere sonrasında spesifik IgE oluşumu ve onun sonucu olarak duyarlanmaya neden olabilirler (13). İlaç antijenlerinin mast hücre ve/veya bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεR1) bağlı spesifik IgE'ye çapraz bağlanmasıyla mast hücre ve bazofillerden enflamatuar mediyatörler salınır. Bu mediyatörler vazoaktif aminler (histamin), proteolitik enzimler (triptaz), araşidonik asit metabolitleri (prostaglandin ve lökotrienler), proteoglikanlardır (heparin) ve salınmalarıyla bazı semptomlar ortaya çıkar. Kutanöz, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem gibi organ sistemleri etkilenebilir, anafilaksiye bağlı ölümler görülebilir. (14,15).

Non-immünolojik Mekanizmalara Bağlı Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Non-immünolojik mekanizmalara bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, önceden duyarlanma olmaksızın ilaç antijeni ile ilk karşılaşmada ortaya çıkabilen reaksi-

yonlardır. Bilinen bir IgE mekanizması olmaksızın mast hücre ve/veya bazofillerden mediyatör salınması gerçekleşir. Sorumlu mekanizma genellikle kompleman aktivasyonu ve/veya doğrudan mediyatör salımıdır. (1,16). Klinik semptom ve bulgular ise IgE aracılı reaksiyonlara benzer.

Risk Faktörleri

Kemoterapötiklere bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için tanımlanmış kesin risk faktörleri yoktur. Ancak bazı çalışmalarda, geçmişte alerjik hastalık öyküsü (alerjik rinit, astım, ilaç alerjisi, venom alerjisi) bulunması, tedaviye 1-2 yıldan uzun süre ara verilmiş olması ve yaş (<60-70 yaş) gibi durumların risk faktörü olduğu bulunmuştur (17-26).

Semptom ve Bulgular

İlaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ciltle sınırlı reaksiyonlar olarak ortaya çıkabileceği gibi, çoklu organ tutulumu ve anafilaksi ile de sonuçlanabilir (1,2). Tipik semptom ve bulgular kutanöz (palmar veya tüm vücutta eritem, kızarma, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem), kardiyovasküler (göğüs ağrısı, taşikardi, presenkop, hipotansiyon, hipertansiyon, senkop, kardiyovasküler kollaps), solunumsal (öksürük, nefes darlığı, bronkospazm, oksijen desatürasyonu, larenks ödemi), nazal (hapşırık, konjesyon), gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, abdominal distansiyon), nöromusküler (baş ağrısı, görme bozukluğu, sırt ve boyun ağrısı, hissizlik, güçsüzlük) sistem tutulumu şeklinde olabilir (27-31). Kemoterapötiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hipertansiyon, sırt ile göğüs ağrısı, ateş ve titreme gibi atipik bulguların da görülebileceği unutulmamalıdır (32,33).

Reaksiyonlarda semptomlar tipik olarak ilaç infüzyonu sırasında ortaya çıkar veya maruziyet sonrası birkaç dakika içinde başlar (31,32). Ancak erken tip reaksiyonlarda semptomların oluşmasının 6 saate kadar uzayabileceği unutulmamalıdır.

Tanı

İlaça karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı öykü ve klinik bulguların değerlendirilmesiyle konulur. Mümkün olan durumlarda cilt testleri, *in-vitro* testler ve provokasyon testleri ile tanı desteklenmelidir.

Öyküde reaksiyonun gelişme zamanı (kaçıncı dozda ve ilacın verilmeye başlanma-

sından ne kadar sonra reaksiyonların geliştiği), semptomların ilaç alerjisi ile uyumlu olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir. Örneğin taksanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle ilk dozlarda gözlenmekteyken, platin tuzlarına karşı reaksiyonlar 6-7. dozdan sonra ortaya çıkar (9).

Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısı, *in-vivo* olarak cilt testleri veya *in-vitro* olarak ilaca spesifik IgE antikorlarının gösterilmesiyle desteklenmeye çalışılabilir. Kemoterapötikler arasında spesifik IgE oluşumunu indüklediği en iyi bilinen grup platin tuzlarıdır ve platin tuzlarına bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında cilt testleri (prik-intradermal) tanıda yardımcı olabilir. Bazı hastalarda paklitaksel (34,35), siklofosamid (36,37), L-asparajinaz (38), prokarbazin (39), etoposid (40,41) ile de cilt testi pozitifliği bildirilmiştir ama bu ajanlarla cilt testi yapılmasının tanı ve tahmin değeri henüz net olarak bilinmemektedir. Cilde temasla ağır lokal kutanöz reaksiyon yaratan ilaçlar (antrasiklin, vinblastin, vinkristin, mitomisin C, mekloretoamin, lipozomal doksorubusin) ile cilt testleri uygulanmamalıdır.

In-vitro olarak spesifik IgE varlığının gösterilmesinin tanıdaki yeri daha az bilinmektedir. Son zamanlarda platin tuzlarına karşı serum spesifik IgE varlığı bildirilen bazı çalışmalar yayınlanmıştır (42-44). Ancak henüz rutin kullanıma geçmiş bir uygulama değildir.

Taksanlara Bağlı Erken Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Paklitaksel, dosetaksel ve diğer taksanlar kanser tedavisinde sık kullanılan ajanlardır ve taksanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları sıktır. Paklitaksel ve doseetaksel ile yapılan ilk dönem çalışmalarında hastalarda %30'a varan reaksiyonlar bildirilmiştir. Antihistaminik (H1 ve H2 histamin reseptör antagonistleri) ve kortikosteroid premedikasyonu ve yavaş infüzyon hızları, ağır reaksiyonların oranını %10'un altına düşürmüştür (34,45-49). Ancak premedikasyona rağmen hem paklitaksel hem de dosetaksel ile ağır aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülebildiği unutulmamalıdır (1,2).

Semptomlar tipik olarak infüzyonun ilk birkaç dakikasında başlar ve genellikle ilacın ilk veya ikinci uygulanmasında ortaya çıkar. Dispne, ürtiker, kızarma, sırt veya göğüste ciddi ağrı, gastrointestinal semptomlar, hipo veya hipertansiyon, kas-iskelet ağrısı, parestezi ve bilinç kaybı gibi semptomlar görülebilir. Ölüm bildirilen olgular da vardır (1,32,34,47).

Taksan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının mekanizması tam olarak bilinmemektedir; reaksiyonların önemli bir kısmının IgE duyarlanması olmaksızın, non-immünolojik mekanizmalar (direkt mast hücre ve/veya bazofil aktivasyonu veya kompleman aktivasyonu) ile gerçekleştiği düşünülmektedir (1,50,51,52). Reaksiyonların büyük

çoğunluğunun daha ilk veya ikinci karşılaşmada ortaya çıkması ve cilt testlerinin negatif olması bu reaksiyonların IgE aracılı olmadığını düşündürmektedir (34).

Taksanların kendilerinin veya seyreltilerinin (paklitaksel için kremofor dosetaksel için polisorbitat 80) reaksiyona neden olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (34,50,53-55). Kremoforun bazofilleri direkt aktive edebilme özelliği bilinmektedir (53) Ancak paklitaksel ile reaksiyonu olup dosetaksele geçilenlerde de aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmesi kremoforun tek başına sorumlu olamayacağını göstermektedir (1,56-59).

Gerçekten de paklitaksel alerjisi olanlarda dosetaksel ile %90'a varan çapraz reaktivite bildirilmiştir (58). Bu nedenle, genel olarak, bir taksana alerjisi gelişen hastada başka bir taksan ile tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir (9). Bu hastalarda hızlı desensitizasyon seçeneği mutlaka değerlendirilmelidir.

Platin Tuzlarına Bağlı Erken Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Platin içeren bileşenlerin kullanımının artmasına bağlı olarak aşırı duyarlılık reaksiyonu görülme sıklığı da artmaktadır. Sisplatin ile %5-%10, karboplatin ile %9-%27, oksaliplatin ile %10-%19 arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (22,60,61). Taksanlardan farklı olarak platin aşırı duyarlılık reaksiyonu sıklıkla IgE aracılı duyarlanma ile ilişkilidir, bu nedenle de öncesinde tekrarlayan maruziyetler gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda platinlere bağlı reaksiyonların daha çok 4. kür ve sonrasında geliştiği, 7.-8. kürden sonra ise reaksiyon riskinin hızla arttığı gösterilmiştir (32,61,62).

Platin aşırı duyarlılık reaksiyonları tipik tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu semptomları ile karakterizedir ve kutanöz semptomlar (avuç içi veya yüzde kızarma, ürtiker, kaşıntı), nefes darlığı, bronkospazm, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, diyare şeklinde olabilir. Hipotansiyon, kardiyak arrest ve ölüme kadar gidebilen ağır reaksiyonlar da bildirilmiştir (32,62-64). Sırt ağrısı da dahil kas iskelet sistemi ağrıları taksanlara göre daha azdır (1). Oksaliplatin reaksiyonlarında ağır anafilaksi, karboplatin ve sisplatinine göre daha az görülmüştür ancak bu yazının konusu olmamakla birlikte oksaliplatinlere bağlı tip 2 ve 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, diğer platinlere göre, daha sık ortaya çıkabileceği bilinmelidir (65-67).

Platinlere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının IgE aracılı olması, bu hastalarda reaksiyonların değerlendirilmesinde cilt testlerinin kullanımına olanak sağlamıştır. Platinlerle yapılan cilt testlerinin duyarlılığı %75-%100 arasındadır (32,64,68-72). Bu nedenle şüpheli alerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde cilt testleri yararlı olabilir ama yine de pratik olmaması nedeniyle, öyküsü olmayan hastalarda reaksiyonları önceden tahmin etme amaçlı cilt testi yapılması rutinde önerilmez.

Cilt testi pozitif olgularda ağır reaksiyon riski yüksektir; bu hastalarda ilacın tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Platinler arasında önemli oranda çapraz duyarlılık (karboplatin ve sisplatin arasında %25-%30) bildirilmiştir (61,73). Bu nedenle aşırı duyarlılık gelişen hastalarda farklı bir platinli ajan denemek önemli reaksiyonlara neden olabilir. Örneğin, karboplatinin sisplatine değiştirildiği 7 hastalık bir seride, 1 hastada anafilaksi nedeniyle ölüm görülmüştür (74). Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş olgularda alternatif ajan kullanımı düşünülmeli, platin kullanımı gerekli ise hasta desensitizasyon açısından değerlendirilmelidir (1,2).

Epipodofilotoksinlere (Teniposid, Etoposid) Bağlı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Bu ilaçların da seyrelticileri taksanlara benzer şekilde kremofor ve polisorbata 80 olup aşırı duyarlılık reaksiyonlarının büyük ölçüde bu seyrelticilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar polisorbata 80 içermeyen etoposidin oral formunun genellikle iyi tolere edildiği bilinse de, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgular da bildirilmiştir (75,76). Bu ilaçlarla hipotansiyon ve anafilaksiye yol açabilecek kadar ağır reaksiyonlar olabilir. Premedikasyon ve yavaş infüzyon hızları, taksanlara benzer şekilde bazı hafif ve orta reaksiyonları azaltabilir ancak anafilaksiyi önlemez; ağır olgularda desensitizasyon yapılması önerilir (77,78).

Hızlı Desensitizasyon

Hızlı desensitizasyon, ilaç antijenlerine karşı saatler içinde geçici bir yanıtızlık oluşturulmasıdır. Reaksiyon gelişen ilacın küçük dozlarından başlanarak tedavi edici tam doza ulaşılan kadar yavaş ve kademeli olarak artan dozlarda uygulanması esasına dayanır. Böylelikle hastanın aşırı duyarlılık geliştirdiği ilacı güvenle kullanabilmesi sağlanabilmektedir (75,79-81).

Desensitizasyon için aday hastalar kemoterapötiklerin infüzyonu sırasında veya infüzyondan 1-6 saat içinde IgE (tip 1 aşırı duyarlılık) veya non-immünolojik mekanizmalar (direkt mast hücre aktivasyonu veya kompleman aktivasyonu) yoluyla erken tip alerjik reaksiyon gelişen hastalardır. Ağır reaksiyonlar desensitizasyon için kontrendikasyon oluşturmaz (10).

Kemoterapötikler ile desensitizasyon endikasyonu, ilaç alerjileri konusunda deneyimli alerji ve immünoloji uzmanlarınca belirlenmeli, işlem deneyimli personel varlığında ve anafilaksiye müdahale olanağı bulunan ortamlarda, yine alerji ve immünoloji uzmanı gözetiminde gerçekleştirilmelidir (1).

Antineoplastik ilaç desensitizasyonları için farklı protokoller tanımlanmıştır. Günümüzde kullanılan bütün protokoller ampirik olup, antibiyotik desensitizasyon protokollerine ve klinik deneyime dayanmaktadır. Diğer ilaçlarla yapılan desensitizasyonlara benzer şekilde kemoterapötiklerle yapılan desensitizasyonlarda da hedef doza ulaşılan kadar sabit zaman aralıklarında doz artışı ve hedef doza ulaşıldıktan sonra sürekli infüzyon uygulamasıyla tedavi dozunun hastaya, reaksiyona yol açmaksızın verilmesi hedeflenir. Desensitizasyon işlemi öncesinde rutin olarak özel bir premedikasyon uygulanması gerekli değildir; hastalara kemoterapi rejiminin gerektirdiği standart premedikasyon uygulanır (1). Olası bir anafilaksi tedavisinde epinefrin yanıtını azaltacağından, desensitizasyon sırasında beta-blokerlerden ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinden kaçınmak gerekir. Diğer ilaçlarla uygulanan desensitizasyon işlemlerinde geçerli olan kurallar, kemoterapötiklerle yapılan desensitizasyonlar için de geçerlidir.

Literatürde en iyi değerlendirilmiş desensitizasyon protokolü Castells ve arkadaşlarının tanımladığı desensitizasyon protokolüdür (17,63,64). Protokol üç farklı dilüsyon (1/100, 1/10 ve standart dilüsyon) ve 12 uygulama basamağı içerir: 250 ml seyreltici ile oluşturulmuş 3 solüsyon; A, B ve C solüsyonları sırasıyla 1/100 dilüsyon, 1/10 dilüsyon ve KT ajanının normal dilüsyonu. A solüsyonu 1.-4. basamaklar için, B solüsyonu 5.-8. basamaklar için, C solüsyonu ise 9.-12. basamaklar için kullanılır. İnfüzyon hızı her 15 dakikada bir 2-3 kat artırılır. Son basamak, total doza ulaşmak için geriye kalan konsantrasyonun sabit hızda uygulanmasından oluşur. Bu protokolle hastanın total dozu yaklaşık 6 saatte, reaksiyon olmaksızın alması sağlanmaktadır. Geçmiş reaksiyon öyküsü ağır anafilaksi olan hastalar ile yüksek riskli hastalarda veya standart 12 basamaklı desensitizasyonun erken basamaklarında reaksiyon gelişen olgularda işlem 1/1000'lik dilüsyonun kullanıldığı 16 basamaklı modifiye bir protokol formatında uygulanabilir (17).

İlk desensitizasyonun yoğun bakım şartları sağlanmış ortamlarda yapılması düşünülebilir, daha sonraki desensitizasyonlar ayaktan yapılabilir ancak yine resüsitasyon olanaklarının uygulama alanında sağlanmış olması gerekir.

Castells ve arkadaşlarının tanımladığı protokolün başarısı ve güvenliliği 98 hastada incelenmiştir. Bu çalışmada, 98 hastaya 413 desensitizasyon uygulanmıştır. Hastaların %77'sinin geçmişteki alerjik reaksiyon öyküsü ağır reaksiyon olmakla birlikte, desensitizasyon işlemi hastaların %67'sinde herhangi bir reaksiyon olmaksızın tamamlanmıştır. Hastaların %27'sinde hafif reaksiyon gözlenirken ancak %6'sında ağır reaksiyon izlenmiştir. Ağır reaksiyonların tamamı hastanın ilk reaksiyonundan daha hafif seyretmiş, infüzyona ara verilip uygun tedaviler (antihistaminik, H2 reseptör antagonisti, steroid, ara infüzyon basamakları konularak doz artırımının yavaşlatılması) ile reaksiyonlar kontrol altına alınabilmektedir. Yalnız bir hastada epinefrin uygulaması gerekmiştir. Desensitizasyon işlemi sırasında görülen reaksiyonlar dü-

zeldikten sonra işleme devam edilebilmiş ve bütün hastalar hedeflenen tam dozu alabilmiştir (32). Ancak, nadiren de olsa, desensitizasyonun başarısız kaldığı hastalar olabilir; bu durumlarda modifiye protokoller denenebilir (1).

İlk desensitizasyon işlemi sırasında reaksiyon gelişmiş olan hastalarda genel kabul gören yaklaşımlar, ek premedikasyon uygulanması veya protokole ara basamaklar eklenmesidir (82). Ek premedikasyon olarak genellikle H1 ve H2 blokerler ve/veya metilprednizolon kullanılır. Bunlar genellikle bir önceki desensitizasyonda reaksiyon gelişen basamağın en az bir tam basamak öncesinde uygulanır. Ayrıca ara basamaklar eklenerek veya basamaklar uzatılarak protokol modifikasyonu yapılabilir (2). Ek premedikasyon veya protokol modifikasyonuna rağmen reaksiyon gelişmeye devam eden hastalarda, desensitizasyondan iki gün önce ve desensitizasyon günü asetilsalisilik asit (325 mg) ve montelukast (10 mg) kullanımını içeren ek premedikasyon ile başarı bildirilmiştir (83).

Hızlı desensitizasyon işleminin ilaca karşı geçici bir yanıtızlık durumu oluşturduğu, hastaların her kürde, alerjik olduğu ilaç için tekrar desensitize edilmesi gerekliliği unutulmamalıdır (2).

Kemoterapötik ajanların desensitizasyon işlemi ile verilmesinin tedavi başarısını etkilediği düşünülmektedir (1). Ancak bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Kemoterapi aşırı duyarlılık reaksiyonları önemli bir tedavi sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır, ağır reaksiyonların yaşamı tehdit edebilme potansiyeli vardır. Güvenli ve etkili olduğu gösterilen hızlı desensitizasyon, hastaların ilk basamak kemoterapi ajanlarını kullanmasına olanak vermesi nedeniyle, yaşam kalitesi ve muhtemelen sağkalımda iyileşme sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14 (27):2892-901.
2. Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61:1575-84.
3. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-4.
4. Zweizig S, Roman LD, Muderospach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 121-2.
5. Goldberg A, Confino-Cohen R, Fishman A, et al. A modified, prolonged desensitization protocol

- in carboplatin allergy. J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 841-3.
6. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachman PJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1975:p761–81. IV.
 7. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
 8. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
 9. Baldo BA, Pagani M. Adverse events to nontargeted and targeted chemotherapeutic agents, emphasis on hypersensitivity responses. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 565-96.
 10. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 271-7.
 11. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:253-62.
 12. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35:335-48.
 13. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2006; 90: 233-60.
 14. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316:1622-6.
 15. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
 16. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 205-8.
 17. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 824-9.
 18. Grosen E, Sitari E, Larrison E, et al. Paclitaxel hypersensitivity reactions related to bee-sting allergy. *Lancet* 2000; 355: 288-9.
 19. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 91-6.
 20. Syrigou E, Danno I, Kotteas A, et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156 (3): 320-4.
 21. Markman M, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Markman M. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89:514-6.
 22. Gadducci A, Tana R, Teti G, et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:615-20.
 23. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' hospital. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 81-3.
 24. Mori Y, Nishimura T, Kitano T, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. *Oncology* 2010; 79:136-43.
 25. Piovano E, Pivetta E, Modaffari P, et al. A search for predictive factors for hypersensitivity reactions to paclitaxel and platinum salts in chemotherapy for gynecologic pelvic neoplasms. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74(1):21-7.
 26. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al. Decreases hypersensitivity reactions with carboplatin-

- pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GClG, CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 2011; 156(3):320-4.
27. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:371-376.
 28. Weiss RB, Baker JR. Hypersensitivity reaction from antineoplastic agents. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 6 (3):413-32.
 29. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94(4):835-52.
 30. Baldo BA, Pham NH. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32:723-61.
 31. Hsu Blatman KS, Castells MC. Desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies: indications and outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14:453.
 32. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3): 574-80.
 33. Wong JT, Ling M, Patil S, et al. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 40-5.
 34. Weiss RB, Donehower RC, Wiernick PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8(7): 1263-8.
 35. Prieto Garcia A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:170-1.
 36. Popescu NA, Shhehan MG, Kouides PA, et al. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:26-33.
 37. Rosas-Vargas MA, Casas-Becerra B, Velazquez-Armenta Y, et al. Cyclophosphamide hypersensitivity in aleukemic child. *Ther Drug Monit* 2005;27:263-4.
 38. Khan A, Hill JM. Atopic hypersensitivity to L-Asparaginase: resistance to immunosuppression. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971;40:463-9.
 39. Giguere JK, Douglas DM, Lupton GP, et al. Procarbazine hypersensitivity manifested as a fixed drug eruption. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16:378-80.
 40. de Souza P, Friedlander M, Wilde C, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 387-9.
 41. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013 ; 68:702-12.
 42. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno NP, Angel-Pereira D, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013; 68(7):853-61.
 43. Pagani M, Venemalm L, Bonadonna P, et al. An experimental biological test to diagnose hypersensitivity reactions to carboplatin: new horizons for an old problem. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:347-50.
 44. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, et al. Carboplatin, oxaliplatin and cisplatin specific IgE: cross reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 494-500.
 45. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short

- infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12:2654-66.
46. Kwon JS, Elit L, Finn M, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002; 84:420-5.
 47. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18:102-5.
 48. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47:2486-93.
 49. Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, et al. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1993;4:610-1.
 50. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:300-6.
 51. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1262-7.
 52. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5 year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:428-33.
 53. Decorti G, Bartoli Klugmann F, et al. Effect of paclitaxel and Cremophor EL on mast cell histamine secretion and their interaction with adriamycin. *Anticancer Res* 1996; 16:317-20.
 54. Eschaliere A, Lavarenne J, Burtin C, et al. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:246-50.
 55. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, et al. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:42-6.
 56. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 824-9.
 57. Deman JP, Gilbar PJ, Abdi EA. Hypersensitivity reaction (HSR) to docetaxel after a previous HSR to paclitaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:2760-1.
 58. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, et al. Cross sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancer program. *Gynecol Oncol* 2006; 100:149-51.
 59. Sanchez-Munoz A, Jimenez B, Garcia-Tapiador A, et al. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:904-6.
 60. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:1284-7.
 61. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010; 20:70-84.
 62. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141.
 63. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 370-6.
 64. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 393-9.
 65. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin:

- retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer* 2005; 41:2262-7.
66. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009; 76:36-41.
 67. Sakaeda T, Kadoyama K, Yabuuchi H, et al. Platinum agent-induced hypersensitivity reactions: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS. *Int J Med Sci* 2011; 8:332-338.
 68. Leguy-Sequin V, Jolimay , Coudert B, et al. Diagnosis and predictive value of skin testing in platinum salts hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:726-30.
 69. Pagani M, Bonadonna P, Senna GE, Antico A. Standardization of skin test for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145:54-7.
 70. Garufi C, Cristaudo A, Vani B, et al. Skin testing and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Ann Oncol* 2003;14:497-502.
 71. Meyer L, Zuberbier T, Worm M, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: cross reactivity to carboplatin and the induction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol* 2002;20:1146-7.
 72. Goldberg A, Altaras MM, Mekori YA, et al. Anaphylaxis to cisplatin: diagnosis and value of pretreatment in prevention of recurrent allergic reactions. *Ann Allergy* 1994; 73:271-2.
 73. Callahan MB, Lachance JA, Stone RL, et al. Use of cisplatin without desensitization after carboplatin hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:1-4.
 74. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002; 84:378-82.
 75. Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002; 86(1): 12-3.
 76. Lidsay H, Gaynon P. Anaphylactic reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(4):765.
 77. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin oncol* 1992; 19:458-77.
 78. O' Dwyer PJ, Weiss RB. Hypersensitivity reactions induced by etoposide. *Cancer Treat* 1984; 68:959-61.
 79. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229-32.
 80. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 500-8.
 81. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:476-81.
 82. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitization in 23 patients from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1259-66.
 83. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:155-60.

Akciğer Kanserine ve Tedavisine Bağlı Dermatolojik Sorunlar

Esra ADIŞEN
Mehmet Ali GÜRER

İç organ kanserlerinin %1'inde deri belirtileri malignitenin ilk göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Bu belirtiler kanserlerin doğrudan veya dolaylı yoldan etkileri ile oluşabilmektedir. Kanserlerin deriye doğrudan etkileri, deride malign hücrelerin bulunduğu durumlardır ve tümörün direkt infiltrasyonu veya lokal ya da uzak deri metastazları söz konusudur. Tümörün dokulara basısı yoluyla ya da dolaşımda obstrüksiyon nedeniyle oluşan deri değişiklikleri de bu grupta değerlendirilebilir. İç organ kanserlerinin fiziksel ve metastatik etkileriyle meydana gelmeyen, tümörün etkisiyle ve esas olarak hormonal ve otoimmün mekanizmalar aracılığıyla gelişen deri bulgu, belirti ya da hastalıklarına paraneoplastik hastalıklar ya da paraneoplastik sendromlar denilmektedir (1-4). Paraneoplastik hastalıklar kanserlerin indirekt etkileri sonucu oluşurlar. Bu bölümde, akciğer kanserlerinin deride direkt ve indirekt etkilerle oluşturdukları deri hastalıkları (**Tablo 1**) ile akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılan bazı biyolojik ajanların neden oldukları deri değişiklikleri üzerinde durulacaktır.

Akciğer Kanserlerinin Direkt Etkileri ile Oluşan Deri Lezyonları

Akciğer kanserlerinin direkt etkileriyle oluşan en önemli deri belirtileri, kutanöz metastazlar ve kutanöz siyanozdur.

Akciğer kanserlerinde siyanoz, ağırlıklı olarak oksijen satürasyonunun azalmasına (<%75) bağlı olarak ortaya çıkar; santral veya periferik siyanoz şeklinde ola-

bilir. Bunun yanında, vena kava süperiora bası ya tümöral infiltrasyon ile oluşan vena kava süperior sendromu ya da tümörün direkt etkisiyle oluşur. Deri bulguları vücut üst kısmında ödem, venöz dolgunluk ve ileri evre olgularda kolateral dolaşım şeklindedir.

Metastatik kanserlerde derinin tutulma oranı %10'ların altındadır (1,2,5). Deri metastazları genellikle ileri yaşlarda, daha çok da beşinci dekattan sonra ortaya çıkar (6-11). Deri metastazlarının ileri yaşlarda sık oluşmasının en önemli nedenlerinden biri, deri metastazı yapan kanserlerin de ileri yaşlarda daha sık görülmesidir (5).

Akciğer kanserleri diğer organlara göre deriye daha az metastaz yaparlar. Akciğer kanserinde deriye metastaz oranı %2,8-7,5 arasındadır (5-7). Bununla birlikte deriye metastaz yapan kanserler sıralamasında akciğer kanserleri, erkeklerde ilk sırada, kadınlarda ise meme karsinomundan sonra ikinci sırada yer alır (5).

Solid tümörlerin deri metastazları en sık eritemli veya açık renkli, hızlı büyüyen ağrısız kutanöz veya subkutan nodüllerdir. Genellikle birden fazla lezyon eşzamanlı olarak ortaya çıkar, zaman içinde ülserleşebilir (2,5).

Hem kadınlarda hem erkeklerde deri metastazlarının en sık ortaya çıktığı yerler karın ön duvarı ile göğüs ön duvarıdır. Baş boyun yerleşimi erkeklerde daha sıktır (1). Akciğer ve böbrek kanserleri erken dönemde damar invazyonu yaptıkları için primer tümörden uzak bölgelerde deri metastazına neden olurlar, özellikle üst loblarda yerleşen akciğer kanserlerinde hematojen yolla deri metastazı daha sıktır

Tablo 1: Akciğer Kanserlerinin Deri Belirtileri

Direkt etkilerle oluşan deri belirtileri

Kutanöz metastazlar
Siyanoz
Vena kava süperior sendromu

İndirekt etkilerle oluşan deri belirtileri (paraneoplastik hastalıklar)

Çomak parmak	Skarlı alopesi
Hipertrofik pulmoner osteoartropati	Sweet sendromu
Akantozis nigrikans	Eritrodermi
Eritema giratum repens	Jinekomasti
Pruritus	Subakut kutanöz lupus eritematozus
Dermatomiyozis	Eritema multiforme
Akkiz hipertrikozis lanuginoza	Ürtiker
Yüzeyel gezici tromboflebit	Siyanoz
Palmoplantar hiperkeratoz	Ödem, telenjektaziler
Edinsel iktiyoz	Cushing sendromu
Kutanöz vaskülitler	Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar
Skleroderma	Difüz hiperpigmentasyon

(5). Erkeklerde baş-boyundaki deri metastazlarında primer tümör genellikle akciğer kanserleridir (1,5).

Akciğer kanserlerinin deri metastazları farklı histolojik tipler gösterebilir. Erkeklerde orta derecede diferansiye adenokarsinom yapısındaki deri metastazlarında primer tümör büyük olasılıkla akciğer kanseridir. Akciğer kanserinin deriye en sık metastaz yapan histopatolojik tipi, bazı çalışmalara göre büyük hücreli akciğer kanseri (8,9), bazılarında göre ise adenokanser ve skuamöz hücreli kanserdir (10,11).

Akciğer kanserlerinde deri metastazı, ileri evre hastalıkta, dolayısıyla da çoğunlukla diğer organ metastazlarıyla birlikte ortaya çıkar, bu nedenle deri metastazı varlığı prognozu olumsuz etkiler ve sağkalım süresini kısaltır. Deri metastazı bulunan akciğer kanserlerinde sağkalım süresi 4-6 ay olarak bildirilmektedir (10). Tümöre komşu bölgedeki deri metastazlarında sağkalım süresi, uzak deri metastazlarından genel olarak daha uzundur (5,7).

Deri metastazları, iç organ kanserlerinde ilk belirti olabilecekleri gibi, hastalıkların seyri sırasında kanser rekürenslerine de işaret eden bir bulgu olarak da karşımıza çıkabilirler (5). Bu nedenle de akciğer kanseri bulunan hastaların izleminde periyodik olarak deri muayenesi yapılmalı, şüpheli lezyonlarda biyopsiyle tanı yoluna gidilmelidir.

Akciğer Kanserleri ile İlişkili Paraneoplastik Hastalıklar

Kanserli olguların yaklaşık %15'i hastalıklarının seyri sırasında bir paraneoplastik bozukluk geliştirmektedir (12). Paraneoplastik sendromlar hemen hemen bütün kanserlere eşlik edebilir ancak en sık akciğer kanserlerinde görülür (13). Akciğer kanserine özgü paraneoplastik deri hastalığı bulunmama ile birlikte, bazı deri hastalıklarının solunum sistemi kanserlerine sık eşlik ettiği bilinmektedir (**Tablo 1**). Paraneoplastik deri hastalıkları, çoğunluğu küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere, diğer tiplerde de görülebilir. Bu hastalıklarda malignite, deri lezyonundan önce, sonra ya da eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu bakımdan malignitenin belirtisi veya göstergesi olarak bulunabilen paraneoplastik hastalıklar malignitenin erken tanısını ve tedavisini sağlayabilir (1,2).

Paraneoplastik sendromun tanımlanmasında Curth tarafından belirlenmiş kriterler kullanılmaktadır (1-5): 1. Malignite ile deri hastalığının eşzamanlı olması, 2. her iki hastalığın seyrinin paralel olması, 3. spesifik bir kutanöz sendroma eşlik eden spesifik bir tümörün tanımlanabilmesi, 4. malignite ile deri hastalığı birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olması, 5. deri hastalığının genel popülasyonda sık görülen bir hastalık olmaması.

Akciğer kanserlerine en sık eşlik eden paraneoplastik hastalıklar çomak parmak, kaşıntı, Leser Trelat belirtisi, akantozis nigrikans, *tripe palms*, akkiz hipertrikozis la-

nuginoza, Bazex sendromu (akrokeratozis paraneoplastika), eritema giratum repens ve dermatomiyozittir.

Çomak Parmak

Hipokrat parmağı olarak da bilinir. Parmakların distal kısımlarında bağ dokunun hipertrofisi sonucunda parmak uçlarında genişleme, tırnaklarda bombeleşme ve enine genişleme ile karakterize olan bir durumdur. Proksimal tırnak kıvrımı ile tırnak plağı arasındaki açının (Lovibond açısı) 180°C üzerinde olması tanıya yardımcı olan bir bulgudur (1-5,14).

Patofizyolojisinde kan oksijen düzeyinde azalma ve plazma büyüme hormonu düzeylerinde artış gibi mekanizmalar üzerinde durulmakla birlikte, son yıllarda megakaryosit/trombosit teorisi üzerinde durulmaktadır. Megakaryositler normal olarak akciğerlerde trombositlere dönüşürler. Bu teoriye göre, pulmoner dolaşımda bozulmaya yol açan kronik akciğer enflamasyonu ya da tümör bulunması gibi durumlarda, bu süreç gerçekleşmez ve megakaryositler sistemik dolaşıma geçerler, büyük çapları nedeniyle parmak uçlarında dolaşımın yavaşlamasına veya tıkanmasına yol açarlar. Bu megakaryositlerden salınan trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) de büyümeyi uyarır, vasküler permeabiliteyi artırır, monosit ve nötrofil kemotaksisini uyarır ve vasküler düz kas hücreleri ile fibroblastların sayılarının artışına neden olur. Bu yerel değişiklikler sonucu da çomak parmak gelişir. Düz kas hücreleri ve fibroblastların çomak parmak patofizyolojisindeki yerini ve önemini gösteren çalışmalar da megakaryosit/platelet teorisini desteklemekte ve teoriyi daha değerli hale getirmektedir (14).

Çomak parmak, malignitelerde (akciğer, plevra, lenfoma, mezotelyoma, nazofarinks kanserleri), akciğer hastalıklarında (kistik fibroz, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz, asbestozis), kalp hastalıklarında (siyanotik kalp hastalıkları), gastrointestinal sistem hastalıklarında (rejyonel enterit, ülseratif kolit, siroz), enfeksiyöz hastalıklarda (tüberküloz, enfektif endokardit) ve psikiyatrik hastalıklarda görülür (6,14). İdiyopatik olarak da ortaya çıkabilir. Değişik serilerde, akciğer kanserli olguların %29-37'sinde bulunduğu bildirilmiştir (14,15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %47,7 olarak bulunmuştur (6). Kadınlarda daha sıktır (16). Akciğer kanserlerinin histopatolojik tipleri arasında çomak parmak görülme oranı farklılık göstermemektedir.

Çomak parmak tedavisi altta yatan durumun tedavisiyle mümkündür. Megakaryosit/platelet teorisinin ortaya atılmasından sonra platelet ve sitokinlere yönelik tedaviler üzerinde çalışılmaktadır (14).

Çomak parmak, bazen hipertrofik osteoartropati ile birlikte olabilir. Hipertrofik osteoartropati el ve ayak bilekleri, dizin simetrik ağırlı artropatisi ve ekstremitelerdeki uzun kemiklerin periostiti ile karakterize olan, paraneoplastik bir tablodur (16).

Hipertrofik osteoartropatili olguların %80'inde akciğer kanserleri belirlenmektedir. Bu kanserlerin büyük bir kısmı bronkojenik karsinomdur (17). Çeşitli serilerde akciğer kanserli olguların %7,4-17'sinde bulunabildiği bildirilmiştir (6,16,17). Bu bulgunun prognoz üzerinde önemli bir etkisi olmadığı düşünülmektedir (6,13). Primer ya da metastatik akciğer kanserlerinin rezeksiyonu ile akciğere metastaz yapan kanserlerde ise radyoterapi ve kemoterapi ile bu paraneoplastik durumun gerilediği gösterilmiştir (12).

Pruritus

Kaşıntının nadir nedenlerinden biri malignitelerdir. Çalışmalar generalize prurituslu olgularda malignite insidansının genel popülasyondan farklı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle de kaşıntıyla başvuran her hastada maligniteye yönelik derinlemesine araştırma yapılması önerilmemektedir. Ancak yine de, şiddetli ve tedaviye dirençli kaşıntının özellikle lenforetiküler sistem malignitelere eşlik ettiği bilinmektedir (18,19). Kaşıntı kansere nadiren öncülük eder, çoğunlukla kanserden sonra başlar. Akciğer kanserlerinde paraneoplastik bir semptom olarak bildirilmiştir. Bu olgularda kaşıntı generalize ya da lokalize olabilir. Sıklıkla pretibiyal bölgelerde, uyluk iç kısımlarında, toraks üst kısmında, omuzlarda ve üst ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde olur. Deride görünür bir lezyon bulunmaz ve kaşıntının şiddeti zaman içinde değişebilir. Malignitelere eşlik eden kaşıntının patofizyolojisi bilinmemektedir (17-20).

Antihistaminikler genellikle kaşıntının giderilmesine yardımcı olmaz, esas olan altta yatan malignitenin tedavisidir. Darbant ultraviyole B, simetidin, prednizolon, plazma değişimi ve topikal sodyum kromoglikat yararlı olabilir (16,18-20).

Leser Trelat Belirtisi

Seboreik keratoz, keratinosit matürasyonundaki bozukluğa bağlı olarak gelişen, benign bir epidermal tümördür. Genel olarak açık veya koyu kahverengi, ince verrüköz satırlı, 1 cm'den küçük lezyonlardır. Bazen birkaç cm çapa ulaşabilir. Zamanla kalınlığı artar, rengi koyulaşır, üzerinde yağlı bir kepek bulunabilir. Lezyonlar en çok yüz, gövde ve ekstremitelerde yerleşir. Sayıları bir ya da birkaç tane kadardır (21).

Leser Trelat belirtisi ise, vücutta birdenbire çok sayıda ve monomorf seboreik keratozun ortaya çıkması ve büyüklükleri ile sayılarının hızla artmasıdır. Nadir görülür. İleri yaşlardaki (60 yaş ve üstü) kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda bulunur (22).

Leser Trelat belirtisi bazı yazarlar tarafından paraneoplastik sendromlar içinde tanımlanmaz, bunun en önemli nedeni, seboreik keratozların genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkması ve çoğunlukla birden çok sayıda olmasıdır. Leser Trelat belirtisinin tanımlanabilmesi için lezyonların çok kısa sürelerde ortaya çıkması gerekmektedir (2). Bu süre küçük serilerde 15-52 hafta olarak tanımlanmıştır (22).

Lezyonlar sırt ile göğüs duvarı (%76), ekstremiteler (%38), yüz (%21), abdomen (%15), boyun (%13), aksilla (%6) ve kasıkta (%3) yerleşebilir (23). Eşlik eden malignite sıklıkla bir adenokarsinomdur. Olguların %47'sinde gastrointestinal sistem malignitesi saptanmıştır. Akciğer kanserleri içinde çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde tanımlanmıştır. Ülkemizde 44 hastalık bir seride, akciğer kanserli olguların %2,2'sinde bulunmuştur (6). Seboreik keratozlar genellikle kaşıntılı olmayan benign tümörlerdir. Leser Trelat belirtisi bulunan olguların %43'ünde kaşıntı eşlik eder. Kaşıntı özellikle sırt lezyonlarında hakim olan semptomdur (4,16).

Leser Trelat belirtisi bulunanlarda dolaşımda epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) ve transforme edici büyüme faktörü- α (Transforming Growth Factor, TGF- α ve - β) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonlarının arttığı ve bu büyüme faktörlerinin idrarda yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. Tümörün rezeksiyonunun ardından hem bu büyüme faktörlerinin düzeylerinin düşmesi hem de deri lezyonlarının gerilemesi, bu büyüme faktörlerinin seboreik keratoz gelişiminde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (17). Bazı olgularda akantozis nigrikansla da birliktelik tanımlanmaktadır. Özellikle bu olgularda, altta yatan bir iç organ kanseri mutlaka araştırılmalıdır (17,22).

Leser Trelat belirtisinin maligniteden beş ay önce veya 9,8 ay sonra başlayabildiği bilinmektedir. Olguların %57'sinde tanı anında tümörün metastaz yapmış olduğu belirlenmiştir (22), bu nedenle prognoz kötüdür. Ortalama sağkalım süresi 10,6 aydır (3). Seboreik keratozlar küretaj, elektrokoter, kriyokoter veya cerrahi total ekzizyonla tedavi edilebilirler (21). Leser Trelat belirtisi söz konusu ise hastalığın seyri genellikle altta yatan malignite ile paralellik gösterir, bu nedenle de tedavide esas olan altta yatan malignitenin tedavisidir (2).

Akantozis Nigrikans

Ense, koltukaltı, kasık ve antekübital fossa gibi kıvrım bölgelerinde kahverengi renkte verrüköz, kadifemsi, hiperpigmente plaklardır. Akantozis nigrikansın benign, ailesel, akrall, obezite ilişkili, unilateral, ilaçlarla tetiklenen, mikst tip, endokrinolojik bozukluklara sekonder veya malignitelerle birliktelik gösteren varyantları vardır (1,22).

Akantozis nigrikans sıklıkla benigndir, endokrinopatilere eşlik ettiği durumlarda insülin direnci ve hiperinsülinizm ile ilişkilidir (2-4). Malignitelere düşük oranda eşlik eder ve bu durumlarda malign akantozis nigrikans olarak adlandırılır. Literatürde yaklaşık 1000 olguda tanımlanmıştır (22). Kadınlar ile erkeklerde eşit oranda görülür. Irklar arasında farklılık yoktur ve aile öyküsü bulunmaz. Esas olarak 40 yaş üzerinde ortaya çıkar (22,24).

Tümörden salınan insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II (Insulin-like Growth Factor, IGF I ve II), EGF, TGF- α ve - β gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle keratinositlerin proliferasyonunun uyarıldığı, oluşan epitelyal hücre hiperplazinin bu görünüme yol

açtığı düşünülmektedir (3,24,25). Lezyona eşlik eden hiperpigmentasyonun nedeni melanin depolanması değil, hiperkeratozdur (3,4,17,24).

Malign akantozis nigrikans benign olandan klinik olarak farklı değildir; ancak daha genç yaşta ve aniden ortaya çıkar, hızla yayılır ve daha geniş alanları tutar (2,24). El ile ayak parmaklarının fleksör yüzeyleri, el içi ile ayak tabanı ve mukozal yüzeyler malign formda etkilenen diğer bölgelerdir. Olguların %41'inde kaşıntı tanımlanmıştır (22). Benzer şekilde alopesi malign varyantlarda daha sıktır. Bu hastalarda genellikle eruptif seboreik keratoz ve akrokordon da vardır (22).

Malign akantozis nigrikans sıklıkla adenokarsinomlarla birliktelik gösterir. Olguların yarısından fazlasında gastrik kanserler saptanmıştır (2). Malign akantozis nigrikans akciğer kanserlerine de eşlik edebilir (6,25). Bir çalışmada, olguların %69'unda, akantozis nigrikans malignite tanısından önce de bulunmuştur (3). Olguların %13'ünde eşzamanlı, %29'unda ise malignitenin seyri sırasında ortaya çıkmaktadır (22).

Akantozis nigrikanslı bütün olguların, özellikle de aile öyküsü ve ilaç öyküsü bulunmayanlar ile obez olmayan erişkinlerin malignite yönünden ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmektedir (1). Bu hastalarda tam kan sayımı, dışkıda gizli kan aranması, üst gastrointestinal sistem radyografisi, kolonoskopi, karsino embriyonik antijen düzeyi ve abdominal tomografi gibi tetkikler periyodik olarak yapılmalıdır (1-3).

Malign akantozis nigrikansın altta yatan malignitenin tedavisi ile gerilediği bildirilmektedir. Dirençli olgularda izotretinoin denenebilir (2).

Tripe Palms

Ellerin difüz kadifemsi papillomatoz keratozu ve palmar yüzeylerde deri çizgilerinin belirginleşmesiyle karakterizedir (2,16,24). Akantozis palmaris olarak da adlandırılır. Literatürde yaklaşık 100 olgu tanımlanmıştır. Erişkinlerde ve ortalama 62 yaşta gelişmektedir. Tanımlanan olguların yarısından fazlası erkektir. Sıklıkla akantozis nigrikansla birliktelik gösterir, bu durum erkeklerde daha sıktır (22).

Olguların %94'ünde altta yatan bir malignite vardır (2,24). Tripe palms tek başına ise altta yatan malignite büyük olasılıkla akciğer kanseridir, akantozis nigrikansla birlikte ise sıklıkla mide kanseri ile ilişkilidir (2,16,24).

Tripe palms maligniteden önce ortaya çıkabilir. Tripe palms saptanan bütün hastalarda malignite bulunma olasılığı yüksek olduğundan, bu olguların altta yatan malignite açısından ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmektedir (2,3,16,24).

Akkiz Hipertrikozis Lanuginoza

Hipertrikozis lanuginoza yüz, ekstremit ve gövdede, uzun, pigmentsiz lanugo tipi kılların aniden ortaya çıkışı ile karakterize olan, nadir rastlanılan bir durumdur. Konjenital formu otozomal dominant tip kalıtımla geçer. Akkiz formu ise paraneoplastik

bir sendrom olarak kabul edilmektedir (24). Literatürde 60'tan az olgu tanımlanmıştır (26). Çoğunlukla 40-70 yaş arasında görülür (2). Olguların %73'ü kadındır (17). Kilo kaybı, glossit, glossodini, diyare, adenopatiler ve akantozis nigrikansla birliktelik söz konusu olabilir (3,4,17,24).

Akkiz hipertrikozis lanuginoza hemen her zaman malignitelerle birlikte. En sık görülen maligniteler akciğer (%33), kolon (%25) ve uterus kanserleri (%15) ile lenfomalardır (%15) (2). Maligniteden 2,5 yıl önce ya da 5 ay sonra başlayabildiği bilinmektedir (17,26).

Tanı konulduğunda kanserler genellikle metastaz yapmışlardır, bu nedenle de prognoz iyi değildir (4,26). Bir çalışmada tanı alan olguların üç yıl içinde öldükleri bildirilmektedir (4,16,26).

Lanugo kılların oluşma mekanizması bilinmemekle birlikte, tümörden salınan serum büyüme faktörünün vellus kılların anagen fazlarında uzamaya neden olduğuna inanılmaktadır. Bu hastalarda lanugo kılların ortaya çıkışını açıklayabilecek hormonal bozukluk bulunmamaktadır (4,16,17).

Akkiz hipertrikozis lanuginoza, hipertrikoza neden olan diğer durumların ve kortikosteroid, fenitoin gibi ilaçlar, porfiriler, travma ile tirotoksikoz gibi bozuklukların söz konusu olmadığı hastalarda akla gelmesi gereken paraneoplastik bir tablodur. Bazı olgularda tümörün tedavisiyle kendiliğinden gerilediği bildirilmektedir (3).

Bazex Sendromu (Akrokeratozis Paraneoplastika)

Vücutun burun, kulaklar ve parmaklar gibi uç kısımlarında eritemli, skuamli psoriasisiform plaklar, palmoplantar hiperkeratoz, tırnaklarda distrofik değişiklikler ve paronişi ile karakterize olan bir tablodur. Genellikle 40 yaş üstünde görülür (2,3,16). Literatürde yaklaşık 140 olgu tanımlanmıştır ve bunların %94'ü erkektir (22).

Hastalığın üç fazı vardır. İlk evrede tümör genellikle tanı almamıştır ama metastaz yapmış olabilir; bu evrede burun, kulak ve parmaklarda kepekli plaklar ortaya çıkar. Paronişi ve tırnaklarda distrofik değişiklikler başlamıştır. İkinci evrede malignitenin ilk semptomları ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu evrede deri lezyonları lokal olarak yayılmaya başlar, renkleri kırmızı ve viyolemdir; üçüncü evrede tümör tedavi edilmezse deri lezyonları proksimale doğru yayılır ve gövdede de yeni lezyonlar ortaya çıkmaya başlar (22). Çomak parmak, kaşıntı, Leser Trelat belirtisi ve dermatomiyozit ile birliktelik görülebilir (17).

Hemen hemen bütün olgularda bir malignite eşliği vardır. Bazex sendromu genellikle baş-boyun ve gastrointestinal sistem kanserleri ve akciğer kanserleri ile birlikte görülür. Tanı anında bu kanserlerin yarısından fazlası, çoğunlukla servikal lenf nodlarına olmak üzere, metastaz yapmıştır (2,3,17). Lezyonlar sıklıkla tümörlerle aynı anda ortaya çıkar ama bazı durumlarda tümörden aylar hatta yıllar önce de ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, olguların %60'ında Bazex sendromu tümörün saptanmasın-

dan ortalama 11 ay önce ortaya çıkmıştır (3). Olguların %15'inde ise deri bulguları malignitenin tanımlanmasından sonra görülmektedir (17).

Bazex sendromunda tümörden kaynaklanan büyüme faktörlerinin (TGF, IL-GF) ya da tümör ile deri arasında çapraz antijen reaksiyonlarının psoriaziform lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir (2,3,16).

Bazex sendromunun klinik bulgularını gösteren olguların tamamı malignite yönünden ayrıntılı olarak incelenmelidir. Tam kan sayımı, serum transaminazları, endoskopiler ve göğüs ile abdomen tomografisi yapılmalıdır (17). Lezyonlar tedaviye çok dirençlidir ancak genellikle tümörün tedavisiyle hızla gerilerler; tümörün progresyon ya da rekürrens gösterdiği olgularda Bazex sendromunun tekrarladığı ya da şiddetlendiği belirlenmiştir (3,17,22). Malignitenin tedavi edilemediği olgularda oral retinoidlerin yararlı olduğu bildirilmiştir (1,2,16,17).

Eritema Giratum Repens

Tipik klinik bulguları eritemli kepekli konsantrik dairesel bandlar olan, nadir görülen bir hastalıktır (2,16). Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık ve özellikle 70'li yaşlarda ortaya çıkar (27).

Lezyonlar sıklıkla gövdede bulunur. Lezyonların kenarındaki eritemli sınır hattı, günde 1 cm hızla genişler ve lezyonun ekstremitelere doğru yayılmasına neden olur. Eller, ayaklar ve yüz tipik olarak tutulmaz (2). Sıklıkla kaşıntılı olan bir durumdur (16). Onikodistrofiler, iktiyoz ve palmoplantar hiperkeratoz ile birliktelik tanımlanmıştır (17).

Eritema giratum repens bağ doku hastalıkları ve enfeksiyonlara (tüberküloz) eşlik edebilir ya da idiyopatik olarak ortaya çıkabilir ancak olguların pek çoğunda malignitelerle ilişkilidir (2,17,27). Hastaların %80'inden fazlasında malignitelerden birkaç ay veya yıl önce başlar (2,3,17). En sık akciğer kanseri olmak üzere meme ve özofagus kanserlerine eşlik eder.

Eritema giratum repens'in gelişme mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve etiyopatogenezi immünolojik reaksiyonların rol oynayabileceği öne sürülmüştür (16). Hastalığın seyri genellikle malignitenin seyrine paralellik gösterir. Altta yatan malignitenin tedavisi ile altı hafta içinde deri lezyonları geriler ve kaşıntı ortadan kalkar (2,17,27). Sistemik steroidler, radyoterapi ve azatiyopurinden yararlanan olgular da bildirilmektedir (2).

Dermatomiyozit

Dermatomiyozit ve polimiyozit en sık görülen idiyopatik enflamatuar miyopatilerdir. Tanı kriterleri progresif ve simetrik proksimal kas zayıflığı, kas enzim düzeylerinde yükselme, anormal elektromiyografi bulguları, kas biyopsisinde dejenerasyon, nekroz, fibrozis ve karakteristik deri belirtileridir. Tipik deri bulguları ile birlikte di-

ğer kriterlerden en az üçünün olması durumunda dermatomiyozit tanısı kesindir, iki kriterin varlığı ise olası tanıyı düşündürür. Hastalığın karakteristik deri belirtileri arasında periorbital doku ve göz kapaklarında menekşe rengi ödem (helyotropi), periungual telanjiektaziler, kutikulada distrofik değişiklikler ve alın, boyun, gövdenin üst kısmı, sırt, deltoid bölge ile el sırtında maküler, menekşe rengi eritemdir (28).

Dermatomiyozit paraneoplastik sendrom olarak da karşımıza çıkabilmektedir (1-3). Malignite ile birlikte görülme oranı özellikle erişkin dönemde artar, çeşitli yayınlarda dermatomiyozitli olguların yaşamları boyunca bir malignite geliştirme riskleri %15-40 arasında bildirilmektedir (1-3,24).

Dermatomiyozit her yaşta ortaya çıkabilir. Paraneoplastik dermatomiyozit özellikle ileri yaşta ve erkeklerde bildirilmektedir (1-3,24). Dermatomiyozite eşlik eden malignite erkeklerde akciğer, kolon ve rektum kanserleri iken, kadınlarda meme ve genitoüriner sistem maligniteleridir (16,17,29). Dermatomiyozit kanserle eşzamanlı, kanserden önce veya sonra ortaya çıkabilir (16,29).

Paraneoplastik dermatomiyozit için risk faktörleri ileri yaş, 45 yaş üstü erkek cinsiyet, kutanöz ülserasyonun bulunması, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması, Raynaud fenomeninin olmaması şeklinde tanımlanmaktadır (2,16,17,22,29). Benzer şekilde tedaviye yanıt vermeyen olgularda ve tedavi ile kontrol altındayken kısa süre içinde ataklar geliştiren hastalarda da paraneoplastik dermatomiyozit akla gelmelidir.

Altta yatan malignitenin tedavisinin kas ve deri bulgularının gerilemesini sağladığı belirtilmektedir (2,12). Bununla birlikte, eşlik eden kanserlerin sağkalım sürelerinin kısa olması nedeniyle dermatomiyozitin kanserle birlikte bulunması özellikle yaşlı hastalarda sağkalım süresini kısaltmaktadır (29). Bu yüzden, dermatomiyozitli hastalarda yaşa uygun kanser tarama testleri yapılması önerilmektedir. Benzer tarama testleri tedaviye dirençli olgularda ve ataklarla seyreden hastalıkta da tekrarlanmalıdır (3,12,17).

Diğerleri

Akciğer kanserli olgularda yüzeyel gezici tromboflebit, pemfigus, eritrodermi, Sweet sendromu, palmoplantar hiperkeratoz gibi bazı deri hastalıkları ve bulguları da, değişik oranlarda bulunmaktadır (**Tablo 1**).

Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanılan Kemoterapötiklerle İlişkili Deri Belirtileri

Akciğer kanserlerinin tedavisinde en büyük gelişme moleküler hedeflere yönelik tedavilerin kullanılması olmuştur. Bunlar içinde epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörleri ve multikinaz inhibitörleri vardır (30-41).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü İnhibitörleri

İleri evreli küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde umut veren, yeni terapötiklerdir (32). Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerinin, tümör ile konak hücreleri arasında ayırım yapamayan sitotoksik ajanlardan en önemli üstünlükleri, toksisitelerinin azlığıdır. Bununla birlikte, EGFR'nin deri ve gastrointestinal hücrelerin proliferasyon ve diferensiyasyonunda önemli rol oynamasının doğal bir sonucu olarak EGFR inhibitörlerinin bu sistemlere yan etkileri bulunmaktadır (30-33).

Kutanöz toksisite EGFR inhibitörlerinin en sık bildirilen yan etkileri olup papülopüstüler döküntü, paronişi, saçlarda değişiklikler, kaşıntı ve kuruluk (papulopustular rash, regulatory changes in hair, itching, and dryness: PRIDE) şeklinde sıralanabilir (30). Kutanöz yan etkilerin sık görülmesi ve tedavi uyumunu etkileme potansiyeli, EGFR inhibitörleri ile akciğer kanseri tedavisinin yönetiminde bu yan etkilerin iyi monitörizasyonunu ve tedavilerini gerekli kılmaktadır. Son yıllarda EGFR inhibitörleri ile tedavi yönetiminde esas alınmak üzere EGFR inhibitörlerinin deri kuruluğu, tırnak renk değişikliği, tırnak kaybı, tırnakta kabalaşma, fotosensitivite, kaşıntı, deride pigmentasyon değişiklikleri, alopesi ve akneiform erüpsiyon gibi yan etkilerinin şiddetini belirlemeye yönelik bir evreleme sistemi geliştirilmiş; belirlenen evrelere göre de tedavi şemaları oluşturulmuştur (30-34).

Akneiform erüpsiyonlar olguların %77'sinde tanımlanmıştır (35). Makülopapüler döküntü, deri kuruluğu, eksfoliyatif dermatit, paronişi ve kıl ile tırnaklarda değişiklikler daha az oranda tanımlanan kutanöz yan etkilerdir (32,33). Akneiform erüpsiyonlar yüz, saçlı deri, sırt üst kısımları, gövde ön yüzü gibi seboreik bölgelerde dağılım gösteren monomorf foliküler püstüllerdir (32). Tedavinin ilk üç haftası içinde ve yüzden başlarlar; gövde ve kolların yaygın olarak tutulması daha nadir bir bulgudur (30-33).

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün akneiform püstüllerin gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Keratinosit, sebace bezler ve kıl dış kök kılıfında EGFR'ler yoğundur. EGFR blokajı ile keratinosit diferansiyasyonunun uyarılması ve enflamatuar hücre infiltrasyonunun tetiklenmesi, EGFR'nin inhibisyonunun akne vulgaris fizyopatolojisine benzer bir dizi olaya neden olduğunu göstermektedir. Bu nedenle akneiform erüpsiyonlar bu ilaçların alerjik bir reaksiyonu değil, etki mekanizmasının doğal bir sonucu olarak gelişen değişikliklerdir (32,33,35,36,37).

Faz II çalışmalarda akneiform erüpsiyonların şiddetiyle, EGFR dozu ile tümör yanıtı arasında pozitif bir ilişki bulunduğunun gösterilmesi, papülopüstüler erüpsiyonların hastanın ilaca yanıtını gösteren belirteçlerden biri olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte, papülopüstüler erüpsiyon gelişimi ile terapötik etkililiğin korele olmadığına işaret eden çalışmalar ve şiddetli akneiform erüpsiyonlar varlığında tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesi gerekliliği, erüpsiyonun şiddeti ile sağkalım oranındaki artışın her zaman paralellik göstermediğini de ortaya koymaktadır. Bu

nedenle tedavinin devamlılığı için kutanöz yan etkilerin erken dönemde tedavi edilmesi gereklidir (34,37,38).

Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerini kullanan hastalarda kutanöz yan etkilerin en aza indirilmesi için genel bakım önerileri derinin alkol içermeyen ürünlerle nemlendirilmesi, düzenli olarak geniş spektrumlu güneş koruyucular kullanılması, uzun ve sıcak duşlardan sakınılması ve duş alırken, el yıkanırken veya bulaşık yıkanırken ılık su kullanılması şeklindedir (34).

Akneiform erüpsiyonların optimum tedavisi için klinik şiddetin belirlendiği bir evreleme sisteminden faydalanılmaktadır. Evre 1'de papüller ve püstüller, vücut yüzey alanının (VYA) %10'undan daha geniş bir alana yerleşmişlerdir. Kaşıntı ve hassasiyet eşlik edebilir veya etmeyebilir. Evre 2'de VYA'nın %10-30'unu etkileyen papülo-püstüler erüpsiyonun psikososyal etkileri vardır, günlük yaşam aktivitelerini etkiler. Kaşıntı ve hassasiyet eşlik edebilir veya etmeyebilir. Evre 3'te VYA'nın %30'undan fazlası etkilenmiştir, lezyonlar günlük yaşam aktivitelerini etkiler, süperenfeksiyon vardır ve oral antibiyotik tedavisi gereklidir. Evre 4'te ise, belirgin süperenfeksiyona karakterize olan, VYA'nın herhangi bir miktarını etkileyen ve tedavisinde intravenöz antibiyotik tedavisi gerekli olan bir döküntü söz konusudur. Bu tablonun hayatı tehdit eden sonuçları olabilir. Evre 5 ise ölümlü karakterizedir (34).

Akneiform erüpsiyonların tedavisi EGFR inhibitörünün tedavi dozu, lezyonların yerleşimi ve eşlik eden semptomlar göz önünde bulundurularak planlanır. Erüpsiyon anti-akne ilaçlara kısmen yanıt verir. Hafif şiddetteki olgularda hafif-orta güçteki topikal kortikosteroidler, topikal klindamisin ve eritromisin kullanılabilir. Oral doksisisiklin daha şiddetli formlarda düşünülmelidir. Antibiyotiğe yanıtız hastalarda isotretinoin denenebilir (33,35,36,38,39). Öte yandan isotretinoin deri kuruluğunu ve güneşe duyarlılığı artırarak hasta uyumunu güçleştirdiği için, EGFR inhibitörleriyle ilişkili akneiform erüpsiyonların evrelere göre tedavisinde yer almamaktadır (34, 40).

EGFR inhibitörleriyle ilişkili akneiform erüpsiyonların evrelere göre tedavisi ise şu şekilde planlanabilir (34):

Evre 0: Genel deri bakımı önerilerine uyulmalıdır. Profilaktik tedaviye başlanılmışsa devam edilmelidir. Akneiform erüpsiyonun gelişmesini önlemek için EGFR inhibitörleriyle tedavi başlangıcında veya başlamadan bir gün önce antibiyotikler (minosiklin 100 mg/gün veya doksisisiklin 200 mg/gün), nemlendiriciler ve güneş koruyucular ve %1 hidrokortizon krem kombinasyonu ile 6-8 hafta profilaksi önerilmektedir (40).

Evre 1: Antikanser ilacın dozu aynı tutularak klinik değişikliğin izlenmesi gereklidir. Lezyonlara hidrokortizon (%2) krem ve klindamisin (%1) jel uygulanması önerilmektedir.

Hasta iki hafta sonra tekrar değerlendirilmeli, klinik şiddetleniyor veya tedavi yararlı olmuyorsa sonraki basamağa geçilmelidir.

Evre 2: Antikanser ilacın dozu aynı tutularak klinik değişikliğin izlenmesi gereklidir. Yüze nemlendirici bir krem ya da losyon, vücuda ise %12'lik amonyum laktatlı krem veya %6'lık salisilik asitli krem, günde iki kez, iki hafta uygulandıktan sonra, hasta tekrar değerlendirilmeli; klinik şiddetleniyor ya da tedavi yararlı olmuyorsa sonraki basamağa geçilmelidir.

Evre 3: İlacın dozu azaltılmalı, enfeksiyon şüphesi varsa bakteriyel ve viral kültürler alınmalı, deri hastalığının tedavisinde ise yüze nemlendirici bir krem ya da losyon, vücuda ise %12'lik amonyum laktatlı krem ya da %6'lık salisilik asitli krem ve triamsinolon %0,25 krem ekzematöz alanlara günde iki kez, iki hafta uygulandıktan sonra hasta tekrar değerlendirilmeli; klinik şiddetleniyor veya tedavi yararlı olmuyorsa tedaviye ara verilmeli veya tedavi sonlandırılmalıdır.

Tedavi şemalarından da anlaşılacağı üzere, hafif klinikteki olgularda ilaç dozunda değişiklik önerilmezken, şiddetli olgularda ilaç dozunun azaltılması ya da tedaviye geçici olarak ara verilmesi gerekebilmektedir. Deri lezyonlarının iyileşmesini takiben EGFR inhibitörü daha düşük dozda başlanabilir (32,33).

Multikinaz İnhibitörleri

Sorafenib ve sunitinib multikinaz inhibitörleridir. Tümör hücre anjiyogenezini ve proliferasyonunu hedef alırlar. Oral olarak alınan bu ilaçların kullanımı sırasında deri reaksiyonları olguların %70'inden fazlasında görülür. En sık el-ayak deri reaksiyonları ve stomatit şeklinde olan bu değişikliklerin patogeneğinde damar hasarı ya da ilaçların ekstrasvazyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Tipik olarak tedavinin 1.-4. haftalarında başlar ve ilacın kesilmesiyle birlikte ortadan kalkarlar (30,31).

Sorafenib kullanımı ile olguların %10'unda yeni skuamöz hücreli karsinom gelişimi ve mevcut aktinik keratozların enflamasyonu gibi değişiklikler de izlenmiştir. Bu ilaçların kullanımı ile bildirilen diğer değişiklikler alopesi, epidermal kistler, keratozis pilaris benzeri erüpsiyonlardır (41).

KAYNAKLAR

1. Thiers BH. Dermatologic manifestations of internal cancer. *CA Cancer J Clin* 1986; 36: 130-48.
2. Sabir S, James WD, Schuchter LM. Cutaneous manifestations of cancer. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(2): 139-44.
3. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002; 20: 523-32.
4. Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2000; 4(6): 257-62.
5. Brenner S, Tamir I, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies. *Clin Dermatol* 2001; 19: 290-7.
6. Öztürkcan S, Özel F, Doğan S ve ark. Akciğer Kanseri Hastalarda Deri Bulguları *Tub ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 23-6.

7. Aksoy E, Ataç G, Maden E, ve ark. Yediyüzyetmişiki Akciğer Kanseri Olgusunda Cilt Metastazı: 5 Yıllık Deneyimin Analizi. *Solunum Hastalıkları* 2006; 17: 55-9.
8. Terashima T, Kanazowa M. Lung cancer with skin metastasis. *Chest* 1994; 106: 1448-50.
9. Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastasis from lung cancer. *Int Med* 1996; 35: 459-62.
10. Tatar D, Güneş EY, Özacar R, Halilçolar H. Akciğer Kanserinde Cilt Metastazları. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 102-6.
11. Gemba K, Ohnoshi T, Ueoka H et al. Skin metastasis in patients with advanced lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 33: 865-9.
12. Markman M. Response of paraneoplastic syndromes to antineoplastic therapy. *West J Med* 1986; 144: 580-5.
13. Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Karagol H, et al. Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: a case with pancytopenia, leukocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy. *Lung Cancer* 2007; 56: 455-8.
14. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC 3rd. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1020-8.
15. Kaya T, Gürgey E. Paraneoplastik sendromlar ve belirtiler. *T Klin Dermatol* 1997; 7: 52-9.
16. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon Presentations. *Clin Dermatol* 2005; 23: 593-600.
17. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview. *Dermatol Clin* 2008; 26: 1-15.
18. Krajnik M, Zyllicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 151-68.
19. Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 305-12.
20. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol* 2003; 15: 143-64.
21. Gürer MA. Deri Tümörleri. İç: *Dermatoloji Ders Kitabı*. Editörler, Gürer MA, Gülekon A, İlter N ve ark. Ankara: İlke Yayınevi; 2007.s.219-35.
22. Moore RL, Devere TS. Epidermal Manifestations of Internal Malignancy. *Dermatol Clin* 2008; 26: 17-29.
23. Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trelat. *Clin Dermatol* 1993; 11: 141-8.
24. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:147-64.
25. Aydoğan K, Bülbül Başkan E, Tunalı Ş. Akciğer Adenokarsinomu ile Birlikte Olan Generalize Malin Akantozis Nigrikans Olgusu. *TÜRKDERM* 2001; 35: 329-33.
26. Hinds G, Thomas, VD. Malignancy and Cancer Treatment-Related Hair and Nail Changes. *Dermatol Clin* 2008; 26: 59-68.
27. Weenig RH, Mehrany, K. Dermal and Pannicular Manifestations of Internal Malignancy. *Dermatol Clin* 2008; 26: 31-43.
28. İlter N. Kollagen doku hastalıkları. İç: *Dermatoloji Ders Kitabı*. Editörler, Gürer MA, Gülekon A, İlter N ve ark. Ankara: İlke Yayınevi; 2007.p.154-66.
29. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 825-31.
30. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 217-27.
31. Myskowski PL, Halpern AC. Skin reactions to the new biologic anticancer drugs. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3(4): 294-9.

32. Segært S, Taberero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 599-606.
33. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 317-26.
34. Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol* 2011; 50: 129-46.
35. Perez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology* 2003; 17: 23-8.
36. Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King LE Jr. Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 385-93.
37. Jin F, Zhu H, Kong L, Yu J. A spectrum of cutaneous toxicities from erlotinib may be a robust clinical marker for non-small-cell lung therapy: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2015 (23); 8: 943-6.
38. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2004; 8: 316-7.
39. Bidoli P, Cortinovis DL, Colombo I, et al. Isotretinoin plus clindamycin seem highly effective against severe erlotinib-induced skin rash in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1662-3.
40. Burtneß B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(Suppl. 1): 5-21.
41. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7: 20-3.

BÖLÜM 5

GENEL TÜMÖR ETKİSİNE
BAĞLI SORUNLAR

Tümör Lizis Sendromu

Derya Özaydın KIZILGÖZ
Tuba İnal CENGİZ

İlk olarak 1870 yılında Salkowski ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan tümör lizis sendromu (TLS), çoğu zaman hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren bir klinik tablodur (1,2). Tümör lizis sendromu, hızlı büyüyen, tümör yükü fazla olan tümörlerde, malign hücrelerin tedavi sonucunda hızlı yıkılmasıyla orta çıkan metabolik bir sendromdur. Tümör lizis sendromu en fazla Burkitt lenfoma ve akut lenfoblastik lösemide görülür ama akciğer kanserinde de (özellikle küçük hücreli akciğer kanseri) gözlenmektedir (3,4). Sendrom hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperkalemi ve akut böbrek hasarı ile karakterizedir (5). Tümör çapının büyük olması, tedavi öncesi yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, beyaz küre yüksekliği ve önceden renal patoloji varlığı tümör lizis sendromu için risk faktörleridir (6,11).

Fizyopatoloji

Tümör hücrelerinin yıkımıyla potasyum (K), fosfat (P) ve pürinler gibi hücre içi içerik serbest kalır. Pürin nükleotidlerin parçalanması sonucu hipoksantin ortaya çıkar. Hipoksantin, ksantin oksidaz enzimiyle ürik aside çevrilir. Normal olarak vücutta iyonize halde bulunan ürik asit, miktarı arttıkça distal tübüllerde urat kristalleri halinde çökeltiler oluşturur ve renal yetmezliğe yol açar (7). Hücre içi iyonların serbest kalmasıyla hiperkalemi ve hiperfosfatemi gelişir. Dolaşımdaki fosfat düzeyi arttıkça böbreklerin kompensasyon kapasitesi aşılır. Açığa çıkan fazla miktardaki fosfat kalsiyumla birleşerek, renal tübüllerde ve yumuşak dokuda çökmeye başlar. Sonuçta hipokalsemi gelişir (7,8).

Tanı

Tümör lizis sendromu, risk faktörü bulunan hastalarda özellikle akla gelmelidir. 1993 yılında RC Chasty ve JA Lie-Yin, bir risk faktörleri skorlama sistemi önermişlerdir (9) (**Tablo 1**). Tümör lizis sendromu için risk faktörü bulunan hastalarda yakın gözlem ve önleyici tedavi yapılmalıdır.

Tümör lizis sendromu genellikle kemoterapi ve radyoterapi sonrasındaki 1-5 gün içinde gelişir (2). Tanı, Cario ve Bishop tarafından, laboratuvar TLS ve klinik TLS olarak iki başlık altında tanımlanmıştır (6) (**Tablo 2**).

Klinik Bulgular

Hiperkalemi

Hiperkalemi, tedavi başlangıcından 6-72 saat sonra ortaya çıkar ve TLS'nin acil müdahale gerektiren en ciddi sonucudur. Halsizlik, parestezi, kramp, bulantı, kusma, diyare ve iştahsızlık gibi semptomlar gözlenir. Potasyum düzeyinin artışının devamıyla (>7 mg/dl) iskelet ve kalp kasında fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir; ventriküller taşikardi, fibrilasyon gibi kardiyak aritmilere ve ani ölümlere yol açabilir. Elektrokardiyografide (EKG) T dalgasında sivrileşme ve QRS'de genişleme hiperpotasemi bulgularındandır (4,5).

Hiperfosfatemi

Hiperfosfatemi, tedaviden genellikle 24-48 saat sonra renal kompensasyon kapasitesinin aşılmasıyla oluşur. Hiperfosfatemi bulantı, kusma, letarji ve kasılmalara yol açar. Fosfat konsantrasyonu arttıkça serum kalsiyumu ile birleşip böbrek tübüllerine çökerek nefrokalsinozis ve akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Kalsiyumun serum

Tablo 1: Chasty ve Lie-Yin Risk Faktörleri Skorlama Sistemi

	SKOR
Bulky hastalık	2
Tedavi duyarlılığı	2
Renal testlerde bozulma	1
LDH > 600 IU	1
Yüksek serum ürik asit düzeyi	1
4-7: Yüksek Risk 3: Orta Risk <3: Düşük Risk	

Tablo 2: Cario – Bishop Tanımlaması	
Laboratuvar Tümör Lizis Sendromu	
Ürik asit > 8 mg/dl veya düzeyinde %25 artma	≥ 2 anormallik
K < 6 mEq/L veya düzeyinde %25 artma	
P > 4,5 mg/dl veya düzeyinde %25 artma	
Ca < 7 mg/dl veya düzeyinde %25 azalma	
Klinik Tümör Lizis Sendromu	
Serum kreatinin yükselmesi (üst limitin 1,5 katı)	Laboratuvar Tümör Lizis Sendromu + ≥1 anormallik
Kardiyak aritmi veya ani ölüm	
Epileptik ataklar	

düzeinin azalmasıyla kas krampları ve kasılmaları, hipotansiyon, tetani ve kardiyak aritmiler görülebilir (2,4,5).

Hiperürisemi

Hiperürisemi tedavi başlangıcından 48-72 saat sonra ortaya çıkar ve bulantı, kusma, iştahsızlık ile hematüriye neden olabilir (10). Tümör lizis sendromunda akut böbrek yetmezliği gelişmesinin iki ana mekanizması vardır; birincisi hastalarda oral alım azlığı gibi nedenlerle gelişen volüm eksikliği, ikincisi ise ürik asit nefropatisidir. Hiperürisemi toplayıcı tübüllerin asidik pH'ında ürik asit kristalleri oluşturur. Bu kristaller böbrek tübüllerini tıkayarak ürik asit nefropatisine yol açar. Ürik asit/kreatinin oranının >1 olması ürik asit nefropatisini destekler (4).

Tedavi

Öncelikli amaç koruyucu tedavilerle TLS gelişimini engellemektir. Bu amaçla hidrasyon sağlanmalı, metabolik bozukluk için serum elektrolitleri izlenmeli ve idrar alkalileştirilmelidir. Hidrasyon için, kemoterapiden 2 gün önce başlanıp tedaviden sonra 2-3 gün devam edecek şekilde, 3 L/m²/gün sıvı replasmanı uygulanır (5). İdrar pH'ı alkali hale getirilirse ürik asit çözünürlüğü kolaylaşır. Alkali tedavisine, idrar pH > 7,50 ve serum sodyum bikarbonat 30 mEq/L düzeyine kadar devam edilmelidir.

Tümör lizis sendromu tanılı hastalarda tedavi, ortaya çıkan metabolik bozukluklara göre yapılır.

Akut hiperkalemi gelişmiş hastalarda kardiyak toksisiteyi engellemek için tedavide esas amaç potasyumun hücre içine geçişini sağlamak olmalıdır. Kardiyak membran stabilizasyonu sağlamak için %10 kalsiyum glukonat, kalp hızı gözlenerek 0,5 ml/

kg/3-5 dak intravenöz uygulanır. Kalp hızı < 60/dak ise uygulama sonlandırılmalıdır. Potasyumun hücre içine geçişini sağlamak için insülin infüzyonu, inhale beta-2 agonistler verilebilir (11,12). İnsülin infüzyonu hipoglisemiyi engelleyecek şekilde dekstroza birlikte (%50 dekstroz 50 ml ile 10-15 ünite kristalize insülin) uygulanmalıdır (13). Loop diüretikleri böbrekten potasyum atılımını artırdığı, potasyum bağlayan reçineler (kayeksalat) barsaktan emilimini azalttığı için, hiperpotasemi tedavisinde kullanılabilirler. Eğer medikal tedavi etkili olmazsa diyaliz gerekebilir.

Hipokalsemi, hiperfosfatemi tedavisiyle genellikle kendiliğinden düzelir. Hastalar semptomatik olmadığı sürece tedavi edilmemelidir. Semptomatik hastalara replasman amaçlı kalsiyum glukonat verilebilir (4).

Hiperürisemi tedavisinde amaç ürik asit oluşumunu azaltmak, ürik asit çözünürlüğünü ve idrarla atılımını artırmak olmalıdır. Hipoksantin yapısal analogu ve ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ürik asit oluşumunu engellemek için tedavide kullanılabilir. Oral ve parenteral formu vardır. Etkisi 2-3 gün içinde görülür. Allopurinol tedavisiyle ürik asit sentezinin inhibisyonu sonucu serum ve idrar ksantin miktarı artarak, böbrek yetmezliğine yol açabilir ancak nadir rastlanılan bir komplikasyondur (4).

Ürik asiti, çözünürlüğü fazla olan allantoina çeviren rasburikaz, urat oksidazın rekombinan formudur. Rasburikaz tedavisinin etkisi hızlı başlar, yarı ömrü uzundur (17-21 saat). İlk dozdan 4 saat sonra plazma ürik asit düzeyini düşürür (14,15). Rasburikaz ile hipersensitivite reaksiyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkiler nadir görülür (16). Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemiye yol açabileceğinden kontrendikedir (5). Allopurinol ile kombine edildiğinde ürik asit düzeylerinde daha hızlı ve etkili düşüş sağlanır. Rasburikaz allopurinole göre yüksek maliyetli bir tedavi yöntemidir (17).

KAYNAKLAR

1. Salkowski F. *Beitrag auf Kenntnis der Leukomia Virchow Arch Pathol Anat 1870; 48:356-78.*
2. Higdon ML, Higdon JA. *Treatment of oncologic emergencies. Am Fam Physician 2006;74:1873-80.*
3. Kalemkerian GP, Darwish B, Varteraisan ML. *Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. Am J Med 1997;103:363-7.*
4. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. *Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med 2004;116:546-54.*
5. Coiffier B, Riouffol C. *Management of tumor lysis syndrome in adults. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:233-9.*
6. Cairo MS, Bishop M. *Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11.*
7. Krinsky WS, Behrens RJ, Kerkvliet GJ. *Oncologic emergencies for the internist. Clev J Medicine 2002;69:209-22.*

8. Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *An Oncol* 2007;45-8.
9. Chasty RC, Lie-Yin JA. Acute tumor lysis syndrome. *Brit J of Hosp Med* 1993;39:488-92.
10. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000.27:322-34.
11. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001: 38: 4-8.
12. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:3-8.
13. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 122 (18 Suppl 3): 829-61.
14. Brogard JM, Coumaros D, Franckhauser J, et al. Enzymatic Uricolysis: a study of the effect of a fungal urate-oxidase. *Rev Eur Etud Clin Biol* 1972;17:890-95.
15. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburi case and allopurinol in children with lymphoma and leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998-3003.
16. Pui CH, Relling MV, Lascombes F, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813-6.
17. Mott FE, Esana A, Chakmakjian C, Herrington JD. Tumor lysis syndrome in solid tumors. *Supp Cancer Ther* 2005;2:188-91.

Hiperkalsemi ve Ektopik Adrenokortikotropik Hormon Salımı

Evrım Eylem AKPINAR
Meral GÜLHAN

Hiperkalsemi

Kanserle indüklenen hiperkalsemi (KİH) kanser hastalığının seyri sırasında hastalığın tipine göre %5-30 oranında görülür. En sık rastlanılanı paraneoplastik sendromdur ve insidansı 15/100.000'dir. Akciğer kanseri, meme kanseri ve miyelom, KİH'nin %50'den fazlasını oluşturur. Skuamöz hücreli karsinomların %25'inde KİH ortaya çıkabilir. Skuamöz hücreli akciğer kanserinde hiperkalsemi sık, adenokarsinomda ise daha az sıklıkta görülür. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda ise hiperkalsemi nadirdir.

Tümör kaynaklı mediyatörler osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu artırır, artmış kemik rezorpsiyonu ise KİH'nin birincil nedenidir. Osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun mekanizmaları, sistemik olarak artmış tümör kaynaklı faktörlerin humoral etkileri ve kemiğe metastaz yapmış tümör hücrelerinden üretilen, osteolizi indükleyen faktörlerin lokal (otokrin veya parakrin) etkileridir.

Patofizyoloji

Paratiroid Hormonla İlişkili Protein ve Ektopik Paratiroid Hormon Salımına Bağlı Humoral Hiperkalsemi

Kanserle indüklenen hiperkalsemili hastaların yaklaşık %80'inde paratiroid hormonla ilişkili peptid (PTHrP) artmıştır. Nöroendokrin tümörler tarafından salınan parati-

roid hormon (PTH) ve $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D3 gibi diğer kalsiotropik hormonlar da KİH'ye neden olabilir. Paratiroid hormonla ilişkili peptid, PTH ile sekans homolojisi olan ayrı bir gen ürünüdür. Paratiroid hormon kemik oluşumu ve rezorpsiyonunu uyarırken PTHrP'nin çok düşük osteoblastik aktivitesi vardır, sadece osteoklastları aktive eder.

Osteoklastlar ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimi sağlayan PTHrP, osteoblastları nükleer faktör- κ ligand reseptör aktivatör (RANKL) üretimi için aktive eder. RANKL insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi kemik kaynaklı çeşitli büyüme faktörlerinin salımını uyararak, osteoklast öncüllerini ve ardından osteolizi aktive eder. Ekstraselüler iyonize kalsiyum konsantrasyonu artar ve kalsiyum pompası aktive olur. Büyüme faktörleri tümör hücresi yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve PTHrP üretimini, sonra da kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır.

Paratiroid hormonla ilişkili peptid maligniteye bağlı hümorale hiperkalseminin en sık rastlanılan nedenidir. Ancak nadiren tümörden ektopik PTH salımı olabilir ve klinik olarak primer hiperparatiroidizmden ayrılamaz. Bilinen bir malignitesi olan, kalsiyum ile PTH düzeyleri artmış ve $\text{Tc}^{99\text{m}}$ sestamibi sintigrafisiyle paratiroid adenomu olmadığı gösterilmiş hastalarda maligniteye bağlı ektopik PTH salımından şüphelenilmelidir. Ektopik PTH üretimi bir küçük hücreli akciğer karsinomunda ve bir skuamöz hücreli akciğer kanserli olguda gösterilmiştir.

1,25-Dihidroksi Vitamin D ve Maligniteye Bağlı Hümorale Hiperkalsemi

Maligniteye bağlı hümorale hiperkalseminin bir diğer mekanizması olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aşırı üretimi, olguların %1'inden daha azında görülür. Bazı kanserler sarkoidozdaki ne benzer şekilde $1-\alpha$ hidroksilaz aktivitesine sahiptir ve $25(\text{OH})_2\text{D}$ 'den, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin başka bir kaynağı da tümör dokusuna komşu, aktive olmuş makrofajlar olabilir.

Kemik Metastazları ve Osteoliz

Yaygın kemik metastazları ve lokal osteoliz KİH olgularının %20'sini oluşturur. Masif osteoliz sırasında kemikten salınan kalsiyum, renal kalsiyum atılım kapasitesini aşar ve serum-kalsiyum düzeyi artar. Hiperkalsemiye bağlı bulantı, iştahsızlık, nefrojenik diabetes insipidus ve volüm kaybı böbrek fonksiyonlarını daha da bozar ve hiperkalsemiyi ağırlaştırır.

Akciğer kanserinde gelişen hiperkalseminin nedeni çoğu hastada hümorale PTHrP'dir. İleri evre hastalığı olanların %30-40'ında kemik metastazı ve lokalize osteolize bağlı hiperkalsemi gelişir. Akciğer kanserinde PTHrP hem hümorale hiperkalsemiye, hem de lokal mediyatör etkiyle osteolize yol açar.

Bulgu ve Belirtiler

Hiperkalseminin bulgu ve belirtileri hastadan hastaya farklılık gösterir. Farklılıklar hem hiperkalseminin gelişme hızına hem de serum kalsiyum mutlak düzeyine bağlıdır. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi daha ağırdır ve hızlı gelişir. Bu nedenle hastalar akut başlangıçlı semptomlarla başvururlar. Bulantı, kusma, iştahsızlık ve kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar siktir. Pankreatit ise daha az görülen ciddi bir komplikasyondur. Nörolojik belirtiler yorgunluktan komaya kadar uzanan çeşitli şekiller alabilir. Depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi psikiyatrik durumlar ortaya çıkabilir. Akut gelişen hiperkalsemide ve belirgin kalsiyum yüksekliğinde QT aralığında kısalma ile aritmi izlenebilir. Kas güçsüzlüğü sık rastlanılan bir şikâyettir. Nefrojenik diabetes insipitus hiperkalseminin tam anlaşılmamış bir komplikasyonudur. Nefrojenik diabetes insipitusa, toplayıcı kanallardaki akuaporin-2 su kanallarında düzenlemenin azalması nedeniyle gelişen böbrek konsantrasyon defektinin neden olduğu düşünülmektedir. Dehidratasyon ve intravasküler volüm kaybı iştahsızlık, bulantı ve kusmayla belirginleşip hiperkalseminin kötüleşmesine neden olur.

Ayırıcı Tanı

Hiperkalsemili hastalarda dolaşımdaki PTH konsantrasyonunun ölçümü nedenin aydınlatılmasında ilk basamaktır. Kansere ilişkili hiperkalsemide paratiroid hastalığı yokluğunda hiperkalsemi paratiroid bezindeki kalsiyum duyarlı reseptörleri aşırı aktive eder ve PTH üretimini baskılar. Bilinen bir malignitesi olmayan hastalarda tanı aşamasında PTHrP ölçümü gerekli değildir. Bilinen bir malignitesi olan hastalarda ise hiperkalsemi her zaman ileri evreli bir hastalığın işareti olmayabileceği gibi, malignitenin kendisine bağlı da olmayabilir. Hiperkalsemisi ve malignitesi olan 47 hastayı içeren bir çalışmada, 7 hastada primer hiperparatiroidizm olduğu saptanmıştır. Malignitesi olan hastalarda aşırı kalsiyum alımı, D vitamini toksisitesi ve tiazid diüretik kullanımı gibi faktörler de hiperkalsemiye yol açabilir. Bilinen bir malignitesi olan hastalarda hiperkalsemi ayırıcı tanısında hem PTH hem de PTHrP ölçülmelidir.

Tanı ve Tedavi

Bir kanser hastasında PTH düzeyi düşükken serum kalsiyum düzeyinin yüksek olması KİH'yi düşündürür. Serum kalsiyum konsantrasyonu 3 mmol/l'nin üzerinde olan hastalarda iştahsızlık, bulantı, kusma, poliüri ve susuzluk hissi görülür; kalsiyum düzeyi 4 mmol/l'nin üzerine çıkınca da bilinç düzeyi olumsuz yönde etkilenmeye başlar.

Kanserle ilişkili hiperkalsemi tedavisinde iki yaklaşım vardır: idrarla kalsiyum atılımını artırmak veya osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek. Tedavide ilk basamak hidrasyon durumunu değerlendirip dehidratasyon düzeyine göre salinin füzyonu yapmaktır. Böbrek perfüzyonunu düzeltmek ve kalsiürezisi sağlamak için volüm replasmanı gereklidir. Hidrasyonun miktarı hiperkalseminin derecesi, hastanın yaşı ve konjestif kalp yetmezliği gibi salinin füzyonunu sınırlayan komorbiditelere göre ayarlanır. Başlangıçta 1 litre serum fizyolojinin bolus infüzyonu, sonra da 200-300 cc/saat hızında infüzyona devam edilmesi uygun bir yaklaşımdır. Övolemik sağlandıktan sonra oral veya intravenöz sıvı replasmanı idrar çıkışına göre ayarlanmalıdır. Furosemid gibi loop diüretikler kalsiyum atılımını, ancak normovolemik sağlandıktan sonra artırabilir.

Kalsitonin

Kalsitonin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve böbrekten kalsiyum reabsorpsiyonunu inhibe eden yararlı bir tamamlayıcı tedavidir. Tedaviye başladıktan sonraki 48 saat içinde taşiflaksi gelişmesi kalsitoninle ilgili bir sakıncadır. Bu tedavinin etkililiği glukokortikoidlerle kombine edilerek artırılabilir. Kalsitonine, intramüsküler veya subkutan yoldan 12 saatte bir 4 U/kg dozunda başlanması önerilir, başlangıç dozu yeterli olmazsa 6 saatte bir 8 U/kg'a kadar doz artırılabilir. İntranasal uygulanan kalsitoninin etkili olmadığı gösterilmiştir. Birkaç çalışmada da kalsitoninin KİH tedavisinde sadece akut dönemde etkili olduğu bildirilmiştir.

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoklastları inhibe eder, bu hücrelerde apoptozisi indükler, kemiğe bağlanır, osteoklastik rezorpsiyonu ve osteolizi inhibe eder. Bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda patolojik kırık oluşması gecikir ve kemik metastazları için radyoterapi ya da cerrahi ihtiyacı azalır. Bifosfonat kullanan hastalarda nefrotoksisite riski, doz ayarlamalarıyla en aza indirilebilir. Ciddi bir komplikasyon olan çenede osteonekroz, özellikle multipl doz uygulanan hastalarda görülebilir.

Pamidronat ve zoledronik asit, KİH tedavisinde FDA (ABD Besin ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmış iki bifosfonattır. Nitrojen içeren bu bifosfonatların hidroksi apatite afinitesi yüksektir. Uygulama sonrasında hızla kemikte depolanır ve osteoklastın apoptozisini önlerler. Pamidronat kalsiyum düzeylerini %80-%100 oranında düzeltir, 2-4 saatlik infüzyon şeklinde kullanılması nefrotoksisitede artışa yol açmaz. Randomize çalışmalar pamidronatın klodronat, etidronat ve mitramisinden üstün olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda, hem 60 hem de 90 mg dozunda pamidronatın 4 saatten uzun sürede infüzyonunun etkililiği belirlenmiştir. Ağır hiperkalsemili hastalarda 90 mg doz kullanılabilir. Pamidronatın kalsitoninle kombine kullanımı serum kalsiyum konsantrasyonunda hızlı ve sürekli bir düşüş sağlayan, etkili bir yöntemdir.

Üçüncü kuşak bir bifosfonat olan zoledronat, pamidronattan 10 kez daha düşük dozda uygulanır; normokalsemi oranı, nüks zamanı, KİH kontrol süresi açısından da daha üstündür. Başlangıç KİH tedavisi için 4 mg zoledronat referans tedavidir. Relaps olan veya tedaviye dirençli hastalarda daha yüksek dozlar kullanılabilir. Kreatinin klirensi 30 ml/dak olan hastalarda ve/veya başka nefrotoksik ilaç uygulanan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Çabuk etki eden kalsitonine sürekli etkisi olan bifosfonat eklenmesi, bu ilaçların tek tek kullanımından daha etkilidir.

Kemik metastazı olan kanser hastalarında bifosfonat kullanımının, spinal kord kompresyonu dışındaki iskeletle ilgili tüm morbiditelerde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. İskeletle ilişkili ilk olaya kadar geçen sürede anlamlı artış sağladıkları için, kemik metastazı tanısı konulan hastalara verilmeye başlanmalıdır.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler 1,25-dihidroksivitamin D aracılı hiperkalsemi gelişen hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir ve ekstrarenal vitamin D 1- α hidroksilaz aktivitesini azaltarak etki gösterir. Ayrıca glukokortikoidler tümörden lokal olarak aktif sitokinlerin salımını azaltarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ettikleri için, maligniteye bağlı hiperkalseminin diğer formlarında standart tedavilere ek olarak kullanılabilir. Etkili prednizon dozu günde 40-60 mg'dır. On günde yanıt alınamayan hastalarda glukokortikoid tedavisi kesilmelidir.

Diğer tedaviler

Galyum nitrat hidroksiapatitin çözünürlüğünü ve renal tübüler absorpsiyonunu azaltır; osteoklastlar üzerine etkisi yoktur. Bifosfonatlara dirençli KİH tedavisinde kullanılabilir.

TNF ailesinden bir protein olan osteoprotegerin, spesifik olarak RANKL'ye bağlanır, böylece osteoklastların farklılaşmasını önler ve apoptozisi artırır, matürosteoklastların sayısını azaltarak kemik rezorpsiyonunu bloke eder. İnsan monoklonal antikoru olan denosumab RANKL-RANK yolağını engelleyen bir diğer moleküldür. Faz II çalışmalarda, denosumabın, bifosfonat tedavisine rağmen idrar kemik rezorpsiyon belirteçleri yüksek seyreden hastalarda bu belirteçlerin düzeyini normale indirdiği gösterilmiştir. Osteoporoz ve kemik metastazında kullanımı onay almıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, denosumabın solid tümörlerde KİH önlenmesinde ve geciktirilmesinde zoledronik asitten daha üstün olduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde humanize anti-PTHrP antikorunun, KİH'de kemik metabolizmasını ve kalsiyumun böbrekten atılımını düzelterek, serum kalsiyum düzeylerini normale çevirdiği gösterilmiştir. Bifosfonat tedavisine dirençli KİH hastalarında düşünülecek bir seçenek olabilir.

Olgu sunumlarında kalsiyum içermeyen dializat kullanılarak yapılan hemodializin hiperkalsemi tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu tedavi yöntemi, kalsiyum düzeyinde hızla düşüş sağlanması gereken ağır olgulara saklanmalıdır.

Ektopik Adrenokortikotropik Hormon Salımı

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı Cushing sendromunun %75-%80'i pitiüter adenomdan ACTH üretimi nedeniyle gelişirken, %15-%20'sinin nedeni nonpitiüter bir tümörden ACTH salgısına bağlı olarak gelişen ektopik ACTH sendromudur (EAS). Ektopik ACTH sendromu, çoğunlukla küçük hücreli akciğer karsinomu (%45) veya pulmoner karsinoid tümöre (%10) bağlı olarak gelişir. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların %5'inde bu sendrom görülür. Küçük hücre dışı akciğer kanserine eşlik eden EAS nadirdir. Ektopik ACTH salımı, tümör hücreleri tarafından proopiomelanokortin (POMC) gen ekspresyonu veya kortikotropin salınan hormon (CRH) ekspresyonuyla, iki ayrı mekanizma aracılığıyla gerçekleşebilir.

Belirti ve Bulgular

Cushing hastalığı %75-%80 oranında kadınlarda ve 30-40 yaşlarında görülürken, EAS çoğunlukla 45-50 yaşlarındaki kadınlar ile erkekte aynı oranda bulunur. Yüksek ACTH düzeylerine bağlı hiperkortizolemi proksimal miyopati, sentripedal yağlanma, stria, arteriyel hipertansiyon, periferik ödem, hipokalemi, hiperpigmentasyon, glukozin toleransı, dislipidemi, kemik mineral dansitesinde azalma ve psikiyatrik ile kognitif disfonksiyona neden olur. Kilo artışı EAS'de eşlik eden malignite nedeniyle Cushing hastalarındaki kadar belirgin değildir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Endojen Cushing sendromunda görülen patolojik hiperkortizolemi ile gebelik, glukokortikoid direnci ve psödo-Cushing sendromuna yol açan alkolizm, depresyon, ciddi obezite, anoreksia nervoza ile bulimia gibi durumların ayrımı dikkatli yapılmalıdır. Psödo-Cushing durumlarında hiperkortizolizme hipotalamik CRH salgısında artış eşlik ederken, gerçek Cushing sendromunda hipotalamik CRH baskılanmıştır. Cushing sendromu tanısında 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve/veya düşük doz deksametazon supresyon testinden yararlanılabilir. Cushing sendromu tanısı koyduktan sonra ayırıcı tanıda ilk basamak plazma ACTH düzeyi ölçümüdür. Yanlış sonuçlardan kaçınmak için birden fazla ACTH ölçümü yapılmalıdır. ACTH düzeyinin >20 pg/ml olması ACTH-bağımlı Cushing sendromunu düşündürür. Cushing hastalığı ve EAS'de benzer ACTH düzeyleri saptanabilir. Ancak aşırı derecede yüksek ACTH düzeyleri (>500 pg/ml) genellikle EAS'de görülür.

Kadınlardaki ACTH-bağımlı Cushing sendromunun %90'ında ise neden Cushing hastalığıdır.

Ektopik ACTH sendromuna yol açan tümörler çoğunlukla intratorasik yerleşimlidir. ACTH'nin kaynağının anlaşılması için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya pozitron emisyon tomografi kullanılabilir. Ancak bu yöntemler yanlış negatif sonuç verebilir. Nöroendokrin tümörlerin saptanmasında somatostatin sintigrafisinden de yararlanılabilir.

Tedavi

Ektopik ACTH salgısına yol açan tümörün rezeksiyonu optimum tedavi yöntemidir. Okült veya metastatik tümör varlığında medikal tedavi veya bilateral adrenalectomi gerekir. Laparoskopik adrenalectomi, tümör rezeksiyonu ve hiperkortizoleminin medikal tedavisi yapılamayan hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir.

Hiperkortizoleminin medikal tedavisinde ketokonazol, metirapon, mitotan, etomidat gibi steroid sentezini önleyen ajanlar ile somatostatin, dopamin agonistleri gibi ACTH salgısını düzenleyen ilaçlar veya mifepriston gibi glukokortikoidin etkisini reseptör düzeyinde bloke eden ilaçlar kullanılabilir. Bütün medikal tedavilerde aşırı tedavi ve adrenal yetmezlik riski vardır. Bu nedenle medikal tedavi uygulanan hastalar adrenal yetmezlik semptomları ve glukokortikoidlerin acil kullanımı konusunda eğitilmelidir.

Ketokonazol hızlı etkilidir. Kortizol sentezinin ilk basamağını inhibe eder. Hiperkortizoleminin medikal tedavisinde ilk tercihtir. Maksimum absorpsiyon için asidik bir ortama ihtiyaç vardır. Bu nedenle proton-pompa inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında etkililiği azalır. Ketokonazol 400-1600 mg/gün dozunda kullanılır. Gastrointestinal yan etkiler, hepatotoksisite, jinekomasti ve erkeklerde libidoda azalma, kullanımını sınırlayan yan etkilerdir. Ketokonazol tedavisi sırasında karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. Metirapon da hızlı etkilidir ve 11- β hidroksilazı inhibe ederek etki gösterir. Metirapon 500-4500 mg/gün dozunda kullanılır. Halsizlik, döküntü, gastrointestinal rahatsızlık, akne, kadınlarda hirsütizm, hipertansiyon, hipokalemi ile adrenal yetmezlik gibi yan etkileri vardır ve nadiren nötropeniye yol açabilir.

Steroid sentezini inhibe eden bir diğer ilaç ise mitotandır. Bu ilacın ayrıca adrenolitik etkisi de vardır. Etkisi yavaş başlar ve uzun sürer. Teratojeniktir ve iyi tolere edilemez. Tedavi sırasında plazma mitotan düzeyleri yakından izlenmelidir. Etomidat da etkisini 11- β hidroksilazı inhibe ederek gösterir. Sadece parenteral formu vardır ve hiperkortizoleminin etkilerini çabuk kontrol altına almak için hastanede yatan hastalarda kullanılır. Mifepriston glukokortikoid reseptör antagonistidir. Etkisi hızlı başlar. Hiperkortizoleminin akut etkilerini tedavi etmek için kullanılır. Orta-ağır hiperkortizoleminde plazma kortizol düzeylerinin kontrolü için farklı ajanların kombinasyonu gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Lumachi F, Brunello A, Roma, et al. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Resarch* 2009;29:1551-56.
2. Rosol TJ, Capen CC: Mechanism of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest* 1992;67:680-702.
3. Montell D. Metastasis movies, macrophages, molecules and more. *Conference on Mechanisms of Invasion and Metastasis .EMBO Rep* 2003;4: 458-62.
4. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-93.
5. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:976-81.
6. Nielsen PK, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, et al. Ectopic production of intact parathyroid hormone by a squamous cell lung carcinoma in vivo and invitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3793-96.
7. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:339-46.
8. Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe WA. Survival in hypercalcaemic patients with cancer and co-existing primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1995; 71:28-31.
9. Ralston SH, Coleman R, Fraser WD et al: Medical management of hypercalcemia. *Calcif Tiss Int* 2004;74: 1-11.
10. Vinholes J, Guo CY, Purohit OP, et al: Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1997;15: 131-8.
11. Thurlimann B, Waldburger R, Senn HJ, et al: Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann Oncol* 1992;3: 589-90.
12. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice [narrative review]. *Ann Intern Med* 2008;149:259-63.
13. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980; 93:269-72.
14. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:18-19.
15. Adachi I, Kimura S, Yamaguchi K, et al. Synthetic salmon calcitonin as an antihypercalcemic agent for hypercalcemia in malignancy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; 13:2637-44.
16. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer *BMJ* 2003; 327:469
17. Hu MN, Glezer I, Lebouilleux S, et al. Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 2013;31: (suppl: abstr e20512).
18. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2015 ;51:1467-75.
19. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: Our experience with 25 cases. *European Journal of Endocrinology* 2006;155: 725-33.
20. Sharma TS, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical Epidemiology* 2015;7 281-29.

Akciğer Kanserlerinde Anoreksi, Kaşeksi ve Beslenme

Ülkü YILMAZ

Kaşeksi, torasik kanserli hastalarda oldukça sık görülen ve günlük yaşam aktivitelerini, yaşam kalitesini, anti-kanser tedaviye toleransı ve sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bir sendromdur (1,2). Kilo kaybının prognostik öneminin araştırıldığı bir çalışmada, küçük hücreli akciğer kanserli olguların %59'unda, küçük hücre dışı akciğer kanserli olguların %58'inde ve mezotelyomalı hastaların %76'sında tedavi başlangıcında kilo kaybı olduğu anlaşılmıştır (3).

Sigara, akciğer kanserinin ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) başlıca nedenidir. Akciğer kanserli hastaların üçte birinde, tanı sırasında KOAH'ın spirometrik bulguları bulunduğu bildirilmiştir (4, 5). Kronik obstrüktif akciğer hastalarının %30-70'inde ilerleyici kas kaybı ile karakterize pulmoner kaşeksi gelişmesi, mevcut klinik tabloyu daha da karmaşık hale getirmektedir (6). Pulmoner kaşeksi gelişim mekanizması temelinde kronik enflamasyon, doku hipoksisi, ilaçlar, hareketsizlik, istirahat ve aktiviteye bağlı enerji tüketiminde artış ile kalori alımında azalma vardır (7).

Kaşeksinin iskelet ve solunum kasları üzerinde çok sayıda olumsuz etkisi söz konusudur: İskelet kaslarında tip 1 liflerde azalma sonucu kas gücü ve dayanıklılığında azalma ortaya çıkar; kas glikojen, ATP ve kreatin düzeyleri düşer. Solunum kaslarında ise, kas yapısı ve fonksiyonu bozulur; maksimal istemli ventilasyon (MVV) ve solunum kas gücü azalır. Ölü boşluk ventilasyonu da artar ve sonuçta solunum sıklığında artış olur. Yetersiz öksürük sonucunda tekrarlayan pnömoniler gelişebilir. Kas fonksiyon bozukluklarına ek beslenme bozukluğu olan hastada intestinal absorpsiyon yüzeyi daralır, immün fonksiyon bozukluğu, özellikle T lenfosit fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Yara iyileşmesi gecikir, termoregülasyon bozulur ve kognitif fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar (8).

İştah ve kilo kaybının ileri evre kanserli hastalarda sık gözlenmesine karşılık, malignitesi olan kaşektik hastada tek başına azalmış oral alım ile açıklanamaz. Kalori alımı artırıldığında geri dönüşümlü olan basit açlığın tersine kaşektik hastada sadece kalori alımı ile klinik tablo düzelmez (9).

Kaşeksi yıllarca farklı kaynaklarda farklı tanım ve tanı kriterleri ile değerlendirilmiş ve son olarak Fearon ve arkadaşları tarafından uluslararası kabul gören ve kullanılan kriterler ortaya konmuştur. Bu tanımlamaya göre maligniteli hastada kaşeksi, yağ dokusu kaybı ile birlikte veya sadece iskelet kas kaybı ile karakterize, konvansiyonel nütrisyonel tedaviyle tam olarak düzelmeyen, ilerleyici fonksiyon kaybına neden olan, multifaktöriyel ve kompleks bir metabolik sendromdur. Patofizyolojisinde negatif protein ile enerji dengesi vardır, azalmış oral alım ve anormal metabolizma ile karakterizedir (**Tablo 1**). Bu tanımlamada kanser kaşeksisi prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi olmak üzere üç evrede değerlendirilmiştir (**Tablo 2**) (1,9).

Akciğer Kanserli Hastalarda Kaşeksinin Mekanizması

Kanser kaşeksinin temelinde başlıca iki faktör vardır. Birincisi normal anabolik sürecin bozulmasıdır. Normal anabolik süreç oral alım, anabolik endokrin ortam ve fiziksel aktivitenin trofik etkisi tarafından oluşturulur. Bütün kaşeksi türlerinde anoreksiyle oral alımda azalma, inaktivite ve eşlik eden endokrin değişimler söz konusudur (11).

Sekonder nütrisyonel etki semptomları olarak tanımlanan erken doyma, ağrı, yorgunluk, tedavi yan etkileri, depresyon, psikososyal faktörler, bulantı, konstipasyon ile diğer gastrointestinal sistem fonksiyon bozuklukları ve ağız kuruluğu, tat ile koku

Tablo 1: Kanser Kaşeksi Sendromu Tanımı (1, 7)
Çok bileşenli
İskelet kas kaybı (kilo kaybı var veya yok) <ul style="list-style-type: none"> – Konvansiyonel nütrisyonel destek tedaviyle düzelmez – İlerleyici fonksiyonel kayıp söz konusu
Patofizyolojide <ul style="list-style-type: none"> – Negatif protein ve enerji dengesi – Anormal metabolizma ile karakterize
Tanımda kilo kaybı <ul style="list-style-type: none"> – >%5 veya – >%2 ve vücut kütle indeksi <20 kg/m² – >%2 ve sarkopeni (erkeklerde <7-26 kg/m², kadınlarda <5-45 kg/m²)

Tablo 2: Kanser Kaşeksi Sendromunun Evreleri (1)

	Prekaşeksi	Kaşeksi	Refrakter kaşeksi
Normal	Kilo kaybı <%5 Anoreksi ve metabolik değişimler	Kilo kaybı >%5 veya VKİ <20 ve kilo kaybı >%2 veya Sarkopeni ve kilo kaybı >%2 Oral alımda azalma Sistemik enflamasyon	Değişen derecelerde kaşeksi Anti-kanser tedaviye yanıtız kanser Düşük performans skoru Beklenen sağkalm <3 ay

değişimi oral alımı azaltarak kilo kaybına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (11). Maligniteli hastalarda erken doyma, genellikle gastrointestinal motilitenin azalması ve gastrik boşalma süresinin uzamasıyla ilişkilidir. Bu etkiyi ortaya çıkaran metabolik sinyaller hakkında günümüzde yeterli bilgi yoktur. Ağrı, ağrı yönetiminde kullanılan ilaçların yan etkileri (opioidlerin oluşturduğu konstipasyon ve motilite bozukluğu) ve kronik bulantı, söz konusu hastalarda görülen malnütrisyona en önemli tedavi edilebilir nedenleridir. Kronik bulantı, ilaçların yan etkilerine bağlı olarak geliştiği gibi, intrakranial metastazlara, hiperkalsemi ile üremi gibi metabolik bozukluklara, hepatik metastazlara ve gastrointestinal staza da bağlı olabilir (10).

Kaşeksiye neden olan ikinci derecedeki belli başlı faktör ise, metabolik değişimler ve onların sonucunda oluşan katabolik süreçtir (10). Kilo kaybına yol açan metabolik değişimler, doğrudan tümör kaynaklı faktörler ve dolaylı olarak tümöre yanıt olarak meydana gelen enflamatuvar süreç tarafından oluşturulur. Maligniteli hastada yağsız vücut kütlelerinde kayıp başlıca kas dokusunda olmaktadır. Kanser sürecinde iskelet-kas dokusunda gittikçe artan bir azalma ortaya çıkarken, viseral protein rezervleri korunur. Kas proteinlerinin yıkımının yanı sıra, genel olarak protein sentezinde azalma ve sonucunda negatif nitrojen dengesi ortaya çıkar. İskelet kası katabolizmasından sorumlu başlıca üç proteolitik yolak vardır. Bunlar ekstraselüler protein yıkımından sorumlu lizozom sistemi, doku hasarı, nekroz ve otolize neden olan kalsiyum tarafından aktive edilen sitozol sistemi, kaspaz bağımlı sistem ve kanserli hastada protein katabolizmasının başlıca nedeni olan ubikuitin (ubikuitin-proteozom bağımlı sistem: UPS) yolağıdır (12). Ubikuitin proteozom bağımlı sistem, fosfatidilinozitol 3-kinaz üzerinden etki eder; bunun regülasyonu da reaktif oksijen radikalleri (ROS), TNF α , PIF (proteoliz indükleyici faktör), PGC-1 α (peroksizom proliferasyonu edici aktif reseptör gamma koaktivatör 1 alfa) ve IGF-1 tarafından yapılır. UPS tümörden salgılanan enflamatuvar sitokinlerin uyardığı kas kaybını regüle eden majör intrase-

lüler sistemdir (12). Miyostatin kas kütlelerinin negatif regülasyonunda önemli rol oynayan ekstraselüler sitokindir. Sinyal yolağının tam olarak anlaşılammış olmasına karşılık, kanser kaşeksisinde ortaya çıkan kas kaybının patogeneğinde temeldir (13).

Yaşlı hastalara verilen eksojen aminoasitlerin, kasta protein yıkımı sabit kalırken sentezini artırdığı gösterilmiştir. Amino asitler organizmadaki sentez durumuna göre esansiyel (EAA) ve non-esansiyel (NEAA) olmak üzere ikiye ayrılır. EAA aminoasitlerin indüklediği kas protein sentezini stimüle eder. Bu etki başlıca dallı zincirli aminoasitler (lösin, izolösin ve valin) tarafından oluşturulur. Dallı zincirli aminoasitlerden zengin parenteral ürünlerin intraabdominal metastatik adenokanserli hastalarda protein sentezini artırdığı gösterilmiştir. Eikosapentaenoik asit (EPA), iskelet kasında protein yıkımını önler ancak yapımına etkisi yoktur; lösin, arginin ve metionin ile birlikte verildiğinde protein sentezinin arttığı bildirilmiştir (12,15). Arginin katabolik durumlarda protein metabolizma regülatörüdür, NEAA olan glutamin protein sentez ve yıkımında rol alır. β -hidroksi- β -metilbutirat (HMB) lösinin metabolitidir ve egzersiz eğitimi sırasında kas kütlelerini artırmada kullanılır. L-arginin, L-glutamin ve HMB kombinasyonu kaşeksi tedavisinde uygulanmaktadır. Mekanizması net olarak anlaşılammıştır ama HMB'nin protein yıkımını en aza indirdiği, arginin ve glutaminin protein sentezini artırdığı varsayımından yola çıkılmaktadır (16).

Normal hücrede, normoksik koşullarda mitokondride pürivatın pürivat dehidrogenaz ile okside edilmesiyle asetil ko-A ve krebs siklusunda 32 mol ATP oluşur. Anaerob koşullarda ise glukoz iki mol pürivata dönüştürülürken iki mol ATP ve NADH oluşturur. Tümör hücresinde Warburg etkisiyle yetersiz oksijen düzeyindeki durum oluşur (Boş [*futile*] Cori siklusu). Yüksek enerji gerektiren bu durum, maligniteli hastalardaki artmış istirahat enerji tüketiminin en önemli nedenlerinden biridir. Kanserli hastada metabolik yollardaki değişim sonucu enerji kaybı 300 Kcal/gün'dür. Sonuçta bu hastalarda yoğun glikoz ihtiyacını karşılamak üzere öncelikle glikoliz, ardından yoğun lipoliz ve proteoliz gerçekleşir. Hiperglisemi, glikoz intoleransı ve insülin rezistansı ile tip II diyabet benzeri bir tablo ortaya çıkar (17).

Kas kütlelerinde azalma kanser kaşeksisinin başlıca özelliği olmakla birlikte, yağ kütlelerinde de azalma söz konusudur. Tümör tarafından salgılanan lipid mobilize edici faktör (LMF) kas doku kaybına katkıda bulunan başlıca etkenlerden biridir. Lipolizde artma ve adiposit hücre ölümü, kaşekside yağ dokusu kaybının başlıca özellikleridir (18).

Hücre membranları n-3 ve n-6, çoklu doymamış yağ asidi içerir. Araşidonik asit başlıca çoklu doymamış membran fosfolipidi olup lipoksijenaz ve siklooksijenaz ile proenflamatuar prostoglandin ve lökotrienlere dönüştürülür; n-3 membran fosfolipidleri ise, nötral veya antiinflamatuvar son ürünlere dönüştürülür. n-3 doymamış yağ asitleri çok sayıda selüler mekanizma üzerinden proteolizi baskılar ve bu özelliğinden kaşeksi tedavisinde yararlanır (12, 19).

Antikanser tedavi akciğer kanserli hastalarda malnütrisyonun bir diğer önemli nedenidir. Kemoterapi bulantı, kusma, abdominal kramplar, mukozit, şişkinlik ve parolitik ileusa neden olabilir. Sisplatin, adriamisin ve metotreksat gibi antineoplastik ilaçlar şiddetli gastrointestinal komplikasyonlara yol açabilir. Enterositler, hızlı bölünen hücreler olduklarından, kemoterapi ve radyoterapi etkilerine duyarlıdır. Her iki tedavi de gastrointestinal sistemde erozif lezyonların gelişimine neden olarak beslenme, sindirim ve besinlerin absorpsiyonu üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (20).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanserli hastalarda kaşeksiye yol açabilen bir diğer eşzamanlı hastalıktır. FEV₁ değeri %50'nin altında olan KOAH'lı hastaların %25-40'ında klinik olarak belirgin kilo kaybı saptanmıştır. Yaşsız vücut kütlelerinde azalma ise, evre 2 ve 3 KOAH'lı hastaların %25'inde ve evre 4 KOAH'lı hastaların %35'inde ortaya çıkmaktadır (21). KOAH'lı hastalarda osteoporoz prevalansının da yüksek olduğu bildirilmektedir (22).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ortaya çıkan kaşeksinin belli başlı nedenleri kronik enflamasyon, istirahat enerji tüketiminde artma, iskelet kaslarının azalmış mekanik etkinliği nedeniyle aktivite ile ilişkili enerji tüketiminde artma, hormonal rezistans sendromları nedeniyle endojen anabolik mekanizmaların etkili olmamasıdır (23, 24). KOAH'lı hastalarda anoreksi ve oral alımdaki azalma da kilo kaybının oluşumunda önemli faktörlerdir. Özellikle akut atak dönemlerinde değişen solunum mekaniği, çiğneme ve yutma üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. Atak dönemlerinde daha da derinleşen hipoksi, leptin ve sitokinler üzerinden nörohümorale mekanizmalarla iştahın baskılanmasına neden olmaktadır (25, 26).

Torasik Kanserli Hastalarda Beslenme Değerlendirmesi ve İzlem

Torasik kanserli hastaların hepsi tanı sırasında beslenme bakımından değerlendirilmeli, ardından da bu hastalara beslenme konusunda danışmanlık hizmeti verilmelidir. Başlangıçta nütrisyonel durum belirlenmeli, ardından nütrisyonel değerlendirme yapılmalıdır. Klinik pratikte, nütrisyonel durumun belirlenmesini sağlayan tarama testleri kullanılmaktadır. Tarama testleriyle genellikle, hastanın güncel ağırlığı, yakın zamanda oluşan kilo kaybı ve oral alım alışkanlıkları saptanmaktadır. Günlük pratikte sıklıkla kullanılan tarama testleri ve içerikleri **Tablo 3**'te özetlenmiştir (8). Bizim Palyatif Tedavi ünitemizde ve pek çok merkezde NRS 2002 tarama testi kullanılmaktadır.

Tarama testinden sonraki aşama nütrisyonel değerlendirmedir.

Nütrisyonel değerlendirmede şunlar yapılır;

- Hastanın oral alımı değerlendirilir
- Vücut kompozisyonu belirlenir: Vücut kütle indeksi (VKİ), antropometrik ölç-

Tablo 3: Nütrisyonel Tarama Testleri (8)

Tarama testi	Yöntem
Subjective Global Assessment (SGA)	<ul style="list-style-type: none"> Hasta öyküsü (kilo kaybı, diyet alışkanlıklarında değişim, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite) Fizik muayene (kas, subkütan yağ, ödem, asit) Subjektif değerlendirme (iyi, orta, kötü nütrisyonel durum)
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	<ul style="list-style-type: none"> VKİ <20 Son 3-6 ayda kilo kaybı miktarı Akut hastalık etki skoru
Nutritional Risk Screening (NRS)	<ul style="list-style-type: none"> VKİ <20,5 Son 3 ayda kilo kaybı Son hafta içinde azalmış oral alım Hastalık ağırlığı

çümler, biyoimpedans elektrik aktivite (BİE), dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA)

- Enflamatuar aktivite belirlenir: C-reaktif protein, lökosit sayısı
- Hastanın fonksiyonları değerlendirilir: kas fonksiyonu, dinamometre, solunum fonksiyon testleri, immün fonksiyonlar

Nütrisyonel değerlendirmeden sonraki aşama nütrisyonel bozukluğun derecelendirilmesi ve bu doğrultuda tedavi yaklaşımının belirlenmesidir. Günümüze değin kullanılan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) derecelendirme sisteminde obez hastalara göre değerlendirme yapılmamıştır. Uluslararası konsensus grubu tarafından ayrıntılı bir derecelendirme sistemi önerilmiştir, bu sistem **Tablo 4**'te yer almaktadır (1, 27).

Kaşeksili hasta değerlendirilirken, yukarıdaki incelemelere ek olarak yapılacak, belki de en fazla önem taşıyan belirleme, hastalığın prognozunun değerlendirilmesidir. Refrakter kaşeksi dönemine gelmiş, anti-kanser tedaviye yanıtız bir hastada kilo kaybının durdurulması ve tedavisi neredeyse olanaksızdır. Bu evrede hastada yapay nütrisyonel desteğin zararları, potansiyel yararlarından daha fazla olacaktır. Bu dönemde hastanın bulantı gibi semptomlarına yönelik tedavinin yanı sıra, hasta ve yakınlarının yeme ile ilişkili streslerine yönelik yaklaşımlara önem verilmelidir. Öncelikle seçilecek yaklaşım, sekonder nütrisyonel etki semptomlarına (dispne, ağrı vb) yönelik etkili bir tedavinin uygulanmasıdır (28). Prekaşeksi ve kaşeksi döneminde amaç, kas kütlesi ve vücut ağırlığındaki kaybın geri kazanımının ve idamesinin sağlanmasıdır. İki evrede de tedavi yaklaşımları benzer ve multimodal özelliktedir;

Tablo 4: Nütrisyonel Durumun Derecelendirilmesi (27)

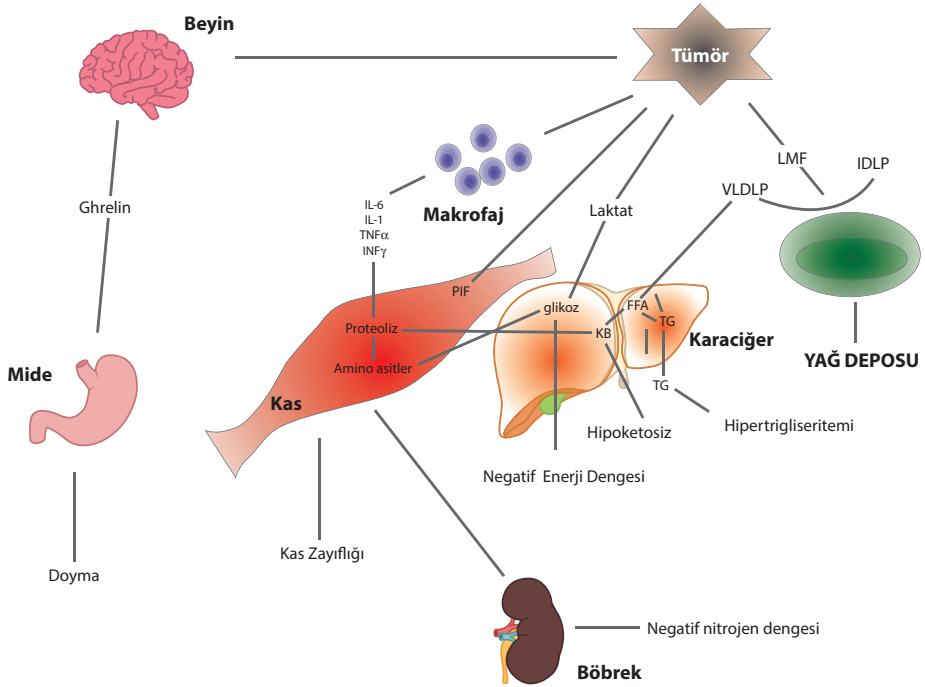
Derece	Hasta özellikleri
Grad 0	Hastanın kilo kaybı yok. Kilo kaybı \pm %2,4. Medyan sağkalım 29 ay
Grad 1	VKİ 20-25 kg/m ² , kilo kaybı \leq %2,4 ya da VKİ >28 kg/m ² , kilo kaybı %2,5-6. Medyan sağkalım 14,6 ay
Grad 2	VKİ 20-28 kg/m ² , kilo kaybı \leq %6 ya da VKİ >28 kg/m ² , kilo kaybı %6-8. Medyan sağkalım 10,8 ay
Grad 3	VKİ 20-28 kg/m ² , kilo kaybı \leq %6-11 ya da VKİ 22 - >28 kg/m ² , kilo kaybı %11-15, VKİ >28, kilo kaybı %15. Medyan sağkalım 7,6 ay
Grade 4	VKİ \leq 20 kg/m ² , kilo kaybı \leq %6-11 ya da VKİ <22 kg/m ² , kilo kaybı %11-15, VKİ \leq 28, kilo kaybı >%15. Medyan sağkalım 4,3 ay

ayrıntılı bir değerlendirme, düzenli monitörizasyon, nütrisyonel destek, sekonder gastrointestinal semptomlar ile azalmış oral alımın diğer nedenlerinin tedavisi ve katabolik sürecin baskılanmasıdır (29, 30).

Günümüzde kaşeksinin farmakolojik tedavisinde iştah uyarıcılar ve oreksijenik ajanlar kullanılmaktadır. Megestrol asetat (MA) bir oral progestasyonel ajandır ve üzerinde en çok çalışılmış olan oreksijenik ilaçtır. Randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda MA'nın iştah ve kilo artışı sağladığı bildirilmiştir. Otuz beş çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, kaşekside MA'nın etkililiği değerlendirilmiş, ilacın az miktarda kilo artışı sağladığı, artışın başlıca ekstraselüler sıvı kompartmanı ve adipoz dokuda olduğu, yağsız vücut kitlesinde değişim olmadığı, bu nedenle kilo artışının sağkalım parametrelerine yansımadağı bildirilmiştir (31). İlacın başlıca yan etkileri gastrointestinal intolerans, derin ven trombozu, hipertansiyon, erkeklerde impotans, hipotalamik pitüiter-adrenal aks supresyonu ve alt ekstremitelerde ödemdir. İlaç sadece, anoreksi hastayı strese sokan bir semptom olarak ön planda ise, refrakter kaşekside, riskleri konusunda hasta bilgilendirilerek kullanılabilir (28).

Kortikosteroidlerin iştah uyarıcı etkisi çalışmalarla gösterilmiştir ancak bu etki kısa süreli olmakta ve belirgin kilo artışıyla sonuçlanmamaktadır. Bu amaçla metilprednizolon, metilprednizolon sodyum süksinat, prednizolon ve deksametazon kullanılır. Deksametazonun mineralokortikoid etkisi düşüktür ama uzun süreli kullanımında proksimal kas güçsüzlüğü ve santral obeziteye neden olmaktadır. Steroidler, refrakter kaşeksili hastada iştahı artırarak yaşam kalitesi üzerine oluşturduğu olumlu etkileri nedeniyle kullanılabilir. Bu amaçla, özellikle deksametazonun kısa, iki hafta süreli kullanımı önerilmektedir (28, 32).

Enflamatuar ve immün hücrelerin yağ asidi içeriği diyetdeki yağ asidi değişimlerinden etkilenmektedir. n-3 yağ asit içeriği yüksek beslenme, hücre membranında araşidonik asit ve eikosapentaenoik asidin kısmen yer değiştirmesine neden olmak-



Şekil 1: Anoreksi-kaşeksi mekanizması

tadır. Bu değişim enflamatuvar mediatörleri azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda oral n-3 yağ asidi desteğinin iştah, kilo artışı, yaşam kalitesi ve cerrahi sonrası morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Etkili doz 1,5 g/gün üzerindedir ve düşük yağ içerikli oral nütrisyonel destek solüsyonları kapsüllerinden daha kolay tolere edilmektedir (33,34). Uluslararası kılavuzlarda, sarkopenisi olan akciğer kanserli olgularda nütrisyonel durumu düzenlemek için n-3 yağ asidi içeren oral nütrisyonel destek önerilmektedir (Öneri düzeyi 2C) (35).

Protein kaybı kaşeksinin başlıca özelliklerinden biridir. Glutamin ve L-karnitin kaşetik hastalarda değerlendirilmiştir. Glutamin NEAA'dır ancak katabolik durumlarda esansiyel özellik kazanmaktadır. Glutamin desteğiyle, akciğer kanserli hastalarda radyoterapiye bağlı özofajit ve kilo kaybının daha az geliştiği bildirilmiştir (36). Kanser kaşeksisi olan hastalarda beta-hidroksi-beta-metilbutirat (3 g/gün), L-arginin (3 g/gün) ve L-glutamin (14 g/gün) kullanımının yağsız vücut kütlelerinde artış oluşturduğu da belirtilmiştir (37). L-karnitin metionin ve lizinden köken alan kuarterner amonyum bileşiğidir. Enerji üretiminde yağ asitlerinin mitokondriye transportu için gereklidir. Kanserli hastada düşük serum düzeyleri, azalmış oral alım ile ilişkilidir. Glutaminin yağsız vücut kütleleri, vücut ağırlığı ve iştahta artışa neden olduğu gösterilmiştir (38).

Kanserli hücrede, enerji metabolizmasında bozukluk vardır ve net ATP kazanımı azalmıştır. Çalışmalarda riboflavin, niacin ve koenzim Q eklenmesiyle ATP üretiminin artırılabilirdiği ve bu besin öğelerinin vücut ağırlığının korunmasını sağladığı gösterilmiştir (11).

Kaşeksi tedavisinde dronabiol, metaklorpromid, hidrazin, siproheptadin, olanzapin ve melatonin gibi pek çok farmakolojik ajan kullanılmış ancak etkili sonuç alınamamıştır (28). Ghrelin mide epitelinde sentezlenen ve iştahı düzenleyen bir entero-endokrin hormondur, KOAH ile kanserli hastalarda iştah artışını sağladığı bildirilmiştir ama bu konuda yapılmış geniş kapsamlı çalışma yoktur (39).

Kaşeksi temelinde enflamasyon olduğundan, tedavide antiinflamatuar etki için nonsteroid antiinflamatuar ajanlar, sitokin inhibitörleri, statinler, talidomid, pentoksifilin ve makrolid antibiyotikler kullanılmış, ancak etkililik gösterilememiştir (10).

KOAH'lı, kaşektik hastalarda anabolik steroidlerin, özellikle de egzersiz eğitimi ile birlikte uygulandıklarında, yağsız vücut kütlesinde artış sağladığı bildirilmiştir (40). Akciğer kanserli hastalarda uygulanan nandrolon ve oksandrolon ile etki sağlandığını bildiren bir çalışmanın literatürde yer almasıyla birlikte, akciğer kanserli hastalarda anabolik ajanların kullanımıyla ilgili herhangi bir geniş kapsamlı çalışma yoktur (41).

Anamorelin HCl (ANAM) bir selektif ghrelin reseptör agonistidir. Bir faz 3 randomize çalışmada, evre 3B ve 4 kaşeksisi olan hastalarda vücut ağırlığı ve yağsız vücut kütlesinde artış sağladığı, iyi tolere edildiği bulunmuştur (42).

Egzersiz yağsız vücut kütlesinde, insülin duyarlılığında, protein sentez hızında, enflamatuar yanıt süpresyonu ile immün fonksiyonlarda artış ve antioksidatif enzim aktivitesi sağlayan nonfarmakolojik bir uyarandır.

Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda preoperatif dönemde, tedavi sırasında ve sonrasında uygulanan egzersizin, egzersiz kapasitesi, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini bildiren olgu serileri vardır (43, 44). Ancak bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmaların sonuçları elde edilinceye kadar kesin bir yargıya ulaşmak mümkün değildir.

Beslenme

Torasik kanserli hastalarda nütrisyonel destekle beslenme bozukluğunun önlenmesi, tedavisi, anti-tümör etkililiğinin artırılması, anti-tümör tedavinin olumsuz etkilerinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir. Akciğer kanserli hastalar, ilk profesyonel değerlendirme sonrasında nütrisyonel değerlendirme için diyetisyene yönlendirilmelidir. Bu başlangıç değerlendirmesinde, daha önce belirtilen başlangıç değerlendirme parametrelerine ek olarak hastanın bitkisel ve/veya vitamin tedavi yöntemlerini kullanıp kullanmadığının sorgulanması gerekir; bu maddeler (ekinezya,

ginkgo, yeşil çay, köpek balığı kartilajı, üzüm çekirdeği ekstratı, kalsiyum, multivitamin vb) uygulanan tedaviler ile etkileşerek ani ve açıklanamayan reaksiyonlara neden olabilir (45).

Bu hastalarda istirahat enerji tüketimi ve total enerji tüketimi arttığından, diyet programının mümkünse enerji tüketimi hesaplanarak düzenlenmesi gerekir. Pratik uygulamada günlük kalori gereksinimi, günlük yaşam aktivitelerini sürdüren hastada 30-35 kcal/kg/gün, yatan hastada ise 20-25 kcal/kg/gün olarak hesaplanmaktadır (46). Bu hesaplama ileri derecede kaşektik ve kas kaybı olan hasta için uygun değildir; bu nedenle bu hastalarda istirahat ve total enerji tüketimi hesaplanarak günlük kalori gereksinimi belirlenmelidir. Günlük protein gereksinimi 1,5 g/kg olarak hesaplanmalıdır. Uluslararası kılavuzlarda, akciğer kanseri tedavisi uygulanan ve kilo kaybı olan hastalarda vücut ağırlığının stabilizasyonu için, diyeteye yüksek kalori ve protein desteğinin (1,5 kcal/mL) eklenmesi önerilmektedir (Öneri düzeyi 2C) (35). Nütrisyonel tedavi hastanın gereksinimleri doğrultusunda bireysel olarak düzenlenmeli, fizyolojik ve ucuz olduğundan oral beslenme tercih edilmelidir. Prekaşeksili ve kaşeksili hastalara, diyet içeriği ve alışkanlıkları konusunda, öğünlerde kalori miktarını artırmaları, sık ve az miktarda yemeleri, öğünlerde kalori alımını engellemek için içecek miktarını sınırlamaları ve olabildiğince aktif olmaları önerilmektedir (11, 45, 46).

Kanser kaşeksisi olan hastalarda kronik enflamasyon nedeniyle oral beslenme her zaman bütün gereksinimleri karşılayamamakta ve beslenme eksikliği giderilememektedir. Bu amaçla hastalara oral nütrisyonel destek (OND) solüsyonları önerilmektedir. Yedi günden uzun süre oral alımında bozukluk ve oral alımı hesaplanan enerji tüketiminin %60'ı olan hastalarda nütrisyonel tedaviye başlanmalıdır. Azalmış oral alımın değerlendirilmesi için 24 saatlik diyet içeriğinin listelenmesi istenir ancak bu yöntem her zaman çok pratik olmayabilmektedir. Hastalara uygun bir ifadeyle, alışkın oldukları beslenmenin %50 oranında azalmış olup olmadığı (azalmış oral alım) veya o miktarın sadece %25'i (minimal oral alım) düzeyinde beslenip beslenmedikleri sorulmalıdır (45, 46).

Farklı yollar üzerinden antienflamatuvar özellikleri gösterildiğinden, OND içeriğinde n-3 yağ asitleri önerilmektedir. İdeal OND solüsyonu içeriğinde, mevcut insülin direnci nedeniyle kompleks karbonhidratlar, aynı neden ve intestinal dismotilité nedeniyle lif, proteoliz nedeniyle yüksek kalite ve miktarda protein, gastrik boşalmada gecikmeyi önlemek ve erken doyma hissini ortadan kaldırmak için düşük miktarda yağ önerilmektedir (45, 46).

Tamamlayıcı enteral beslenme şu durumlarda başlanabilir:

- Malnütrisyon varsa veya hastanın 7 günden daha uzun süre yeterli beslenemeyeceği düşünülüyorsa (ciddi mukozit, radyoterapi toksisitesi-özofajit)

- Yetersiz oral alım varsa (10 günden uzun süredir enerji tüketiminin %60'ından az alım). Yetersiz oral alım nedeniyle kilo kaybı varsa ve bu durum primer hastalığa eşlik eden ek eşzamanlı hastalıklardan kaynaklanıyor ve tablonun düzelmesi beklenmiyorsa
- Radyo-kemoterapi sırasında tedavi ile ilişkili kilo kaybını önlemek için
- Preoperatif EN hastane başvurusundan önce
- Preoperatif EN *majör abdominal* cerrahiden 5-7 gün önce, hastanın nütrisyonel durumuna bakılmaksızın
- Torasik cerrahide gerekliliğini gösteren çalışma yoktur

Yaşamın sonunda ise nütrisyonel tedavi önerilmemektedir; hedef dehidratasyonu önlemek olmalıdır (46).

Sonuç olarak, torasik kanserli hastalar malnütrisyon gelişimi için pek çok risk faktörüne sahiptir. Bu hastalar tedavi öncesi titizlikle değerlendirilmelidir. Bireysel diyet programları düzenlenmeli, gerektiğinde farmakolojik tedavi eklenmeli ve hastalar nütrisyon bakımından da izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12:489-95.
2. Van der Meij BS, Schoonbeek CP, Smit EF, et al. Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: an exploratory study comparing two consensus-based framework. *British Journal of Nutrition* 2013;109:2231-39.
3. Ross PJ, Ashley S, Norton A. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90: 1905-11.
4. Arca JA, Lamelas IP, Ortega RA, Perez JB, Navarro MET, Velazquez PM. Lung cancer and COPD: a common combination. *Arch Bronconeumol* 2009;45:502-507.
5. Lee SJ, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yim JJ. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the mortality of patients with non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:812-817
6. Koehler F, Doehner W, Hoernig S. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol* 2007;119:83.
7. Schols AM, Gosker HR. The pathophysiology of cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:282-8.
8. Laviano A, Sobotka L, Meguid MM. Basic concepts of nutrition. In: Van Halteren H. Jatoi A, editors. *Nutrition and cancer*. 2nd ed. Danvers: ESMO Press; 2013.p3-18.
9. Aapro M, Arens J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in cancer patient: a position paper of European School of oncology task Force. *Ann Oncol* 2014;25(8):1452-9.
10. Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanism. *Annu Rev Nutr* 2006;26:435-61.
11. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer

- cachexia clinic. *J Palliat Med* 2011; 14:1004.
12. Siddiqui R, Pandya D, Harvey K, Zaloga GP. Nutrition modulation of cachexia/proteolysis. *Nutrition in Clinical Practice* 2006; 21: 155-167.
 13. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia- pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48:574-594.
 14. Elkina Y, Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2011;2:153-51.
 15. Smith HJ, Greenburg NA, Tisdale MJ. Effect of eicosapentaenoic acid, protein and aminoacids on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of cachectic mice. *Br J Cancer* 2004; 91: 408-412.
 16. May PE, Barber A, D'Olimpio JT et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine. *Am J Surg* 2002; 183: 471-479.
 17. Klement RJ, Kammerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention cancer? *Nutr Metab* 2011;8(75):1-16.
 18. Ryden M, Agustsson T, Laurencikiene J, et al. Lipolysis not inflammation, cell death or lipogenesis is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer* 2008; 113: 1695.
 19. MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: A unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol* 2007; 5: 157-62.
 20. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.
 21. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large outpatient population in patients with COPD. *Respir Med* 2006; 100: 1349-55.
 22. Bolton CE, Ionescu AA, Edwards PH, et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-93.
 23. Farber MO, Mannix ET. Tissue wasting in patients with COPD. *Neurol Clin* 2000; 18: 245-62
 24. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 753-62.
 25. Schols AM, Creutzberg EC, Burman WA, et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1220-6.
 26. Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, et al. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary diseases and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 411-7.
 27. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015; 33:90.
 28. Radbuch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Fearon K: Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Aachen, Department of Palliative Medicine/European Palliative Care Research Collaborative; 2010.
 29. Davis M, Pennell N. The role of palliative care in lung cancer. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV(eds). *The IASLC multidisciplinary approach to thoracic oncology*; IASLC Press Office Aurora, 2014: p 839-61.
 30. Kiss NK, Krishnasamy M, Isenring EA, et al. The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Nutrition and Cancer* 2014; 66: 47-56.
 31. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 28; 3.
 32. Miller S, McNutt L, McCann MA, McCorry N. Use of corticosteroids for anorexia in palliative

- medicine: a systematic review. *J Palliat Med* 2014; 17:482.
33. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3401-3407.
 34. van der Meij BS, Langius JA, Smitt EF, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage 3 non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr*. 2010;140(10):1774-1780
 35. Deng GE, Rausch SM, Jones WJ et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American Collage of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143;(5)(Suppl):420S-436S.
 36. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer* 2009; 63:393.
 37. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; 183:471.
 38. Vinci E, Rampello E, Zanoli L, et al. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *Eur J Intern Med* 2005; 16:419.
 39. Nearly NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2832-36.
 40. Casaburi R, Bhasin L, Cosentino J, et al. Effects of testosterone replacement and resistance training in men with COPD. 2004; 170: 670-878.
 41. Chlebowski RI, Herrold J, Ali I, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58: 183-86.
 42. Temel J, Currow D, Fearon K, et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: Results from the phase 3 studies Romana 1 and 2. *Ann Oncol* 2014;24:1-41.
 43. Granger CL, McDonald CF, Berney S et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer. A systematic review. *Lung cancer* 2011; 72: 139-153.
 44. Temel JS, Greer JA, Goldberg S., et al. A structured program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 595-601.
 45. Stanga Z. Cancer treatment and nutrition. In: Van Halteren H. Jatoi A, editors. *Nutrition and cancer*. 2nd ed. Danvers: ESMO Press; 2013.p33-48.
 46. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-259.

Kansere Bağlı Yorgunluk

Sulhattin ARSLAN

Yorgunluk kanser hastalarında sık karşılaşılan bir sorundur. Kansere ilgili yorgunluğa katkıda bulunan en önemli faktörler arasında progresif tümör büyümesi, sitotoksik kemoterapilerle tedavi, biyolojik ajanlar, moleküler hedefli tedavi (özellikle tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikolar) veya radyasyon tedavisi (RT), anemi, ağrı, uyku bozukluğu ve kötü beslenme sayılabilir. Kansere bağlı yorgunluk, yoğun tedavi protokolleri uygulanan ve metastatik hastalığı olan hastalarda özellikle yaygındır.

Araştırmacı Aistars, yorgunluğun hastalar tarafından "halsizlik, bitkinlik, ağırlık hissi, çabuk yorulma, yavaşlama ve tükenmişlik" gibi terimlerle, hekimler tarafından ise "enerji kaybı, güçsüzlük, asteni, kuvvet kaybı" gibi terimlerle tanımlandığını bildirmiştir. *The National Comprehensive Cancer Network*'ta ise kanserle ilişkili yorgunluk "günlük aktiviteler ya da fonksiyonlarla ilgili olmayan, kanser ile kanser tedavisine bağlı fiziksel, bilişsel ve duygusal olan, sürekli ve sübjektif bitkinlik ya da tükenmişlik hissidir" diye tanımlanmaktadır. Yorgunluk hastanın iyilik hissini yok ettiği gibi, günlük performansını, aktivitelerini, meslek yaşamını, ailesi ve arkadaşlarıyla olan ilişkilerini, cinsel yaşamını ve tedaviye olan dayanıklılığını son derece olumsuz etkileyebilmektedir. Dolayısıyla kanser hastalarında yorgunluk önemli bir sorundur ve kişinin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Kanserli hastaların %78-96'sında yorgunluk söz konusudur.

Akciğer kanserlilerde de yorgunluk çok fazla görülmekte ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. Bir çalışmada, akciğer kanserli olguların %52'sinde kansere bağlı yorgunluğun en az bir günlük yaşam aktivitesini etkilediği bildirilmiştir.

Patofizyolojisi

Kansere bağlı yorgunluğun yüksek prevalansına rağmen patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Yorgunlukla ilgili birçok farklı model önerilmiştir.

Aistars'ın yorgunluk modeli: Kanserli hastalarda uzun süren aşırı stres, enerji kaybına ve yorgunluğa yol açar. Bu modelde stresörler rol oynar. Bunlar fizyolojik stresörler (kemo/radyoterapi veya tümör atıklarının birikimi, aktif tümör büyümesi, ateş ve cerrahiye bağlı hiperkatabolik durum, iştahsızlık-bulantı-kusmaya bağlı yetersiz beslenme, kronik ağrı-dispne ve anemiye bağlı aerobik metabolizmanın bozulması), psikolojik stresörler (anksiyete, depresyon, beklenti kusması) ve durumsal stresörler (uyku paterninde bozulmaya bağlı duysal yoksunluk, hareketsizlik, ilişkilerde bozulma, antibiyotikler-antidepresanlar-alkol-nikotin-analjezikler gibi ilaçlar) olarak adlandırılmaktadır.

Nörofizyolojik model: Bu model santral ve periferik bileşenlerden oluşmaktadır. Santral bileşende oluşan bir hasar spinal kordda iletim bozulmasına ve hipotalamusta fonksiyon bozukluğuna neden olur. Periferik kısımda oluşan bir hasar ise nöromüsküler kavşakta uyarı geçişinin bozulmasına yol açar. Özellikle nörotoksik kemoterapiler, analjezikler, antidepresanlar, antiemetikler, antiepileptikler ve hipnotiklerin bu model üzerinden aşırı yorgunluğa neden olduğu düşünülmektedir.

Psikobiyolojik-entropi modeli: Yorgunluk, hastalığa veya tedaviye bağlı primer semptom olarak görülebilir. Fizyolojik veya psikososyal sorunlara yanıt sonucu sekonder semptom da olabileceği savunulmaktadır. Bu modelde yorgunluk hastalık, tedavi, aktivite, dinlenme, semptom algılaması ve fonksiyonel durum ile ilişkilendirilerek enerji yetersizliği olarak tanımlanmaktadır.

Entegre yorgunluk modeli: Yorgunluğu etkileyen faktörler kişisel özellikler, metabolik ürünlerin birikimi, enerji düzeyinde değişim, aktivite-istirahat-uyku-uyanma, hastalık ile tedavi süreci, semptomlar, oksijenizasyon, sosyal ile çevresel faktörler ve yaşanan olaylardır. Çeşitli modeller arasında en çok taraftar bulan bu modeldir.

Nedenleri

Akciğer kanserli hastalarda yorgunluğa yol açabilecek çok sayıda neden vardır (**Tablo 1**). Yorgunluk yakınması olan akciğer kanserlilerin mutlaka bu faktörler yönünden değerlendirilmesi gereklidir.

Tablo 1: Akciğer Kanserli Hastalarda Yorgunluğa Neden Olabilecek Faktörler

Ağrı
Emosyonel stres <ul style="list-style-type: none">– Depresyon– Anksiyete
Anemi
Uyku bozuklukları <ul style="list-style-type: none">– Obstrüktif uyku-apne sendromu– Narkolepsi– Huzursuz bacak sendromu– İnsomnia
Beslenme bozuklukları <ul style="list-style-type: none">– Kilo/kalori alımında değişiklikler– Sıvı elektrolit değişiklikleri (Na, K, Ca, Mg)
Aktivite düzeyi <ul style="list-style-type: none">– Azalmış aktivite– Kondüsyonsuzluk
Eşzamanlı hastalıklar <ul style="list-style-type: none">– Enfeksiyonlar– Kardiyak disfonksiyon– Kronik obstrüktif akciğer hastalığı– Renal disfonksiyon– Hepatik disfonksiyon– Endokrin sorunlar (hipotiroidi, hipogonadizm, adrenal yetmezlik)

Kanserli hastalarda yorgunluk nedeni olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu gibi çeşitli kanser tedavileri sorumlu tutulmaktadır. Kemoterapinin olguların %75-100'ünde yorgunluğa neden olduğu görülmektedir. Hastaların %45'inde kemoterapiden bir hafta sonrasına kadar, %33'ünde ise iki hafta sonrasına kadar yorgunluk sürmektedir. Kemoterapi ve radyoterapinin yorgunluk yapıcı etkisi başlıca oluşan anemi veya hücre yıkım ürünlerine bağlıdır. Radyoterapi de yorgunluk insidansında belirgin bir artışa neden olmaktadır. Kemoterapötikler dışında kullanılan opioid analjezikler, anksiyolitikler, antidepresanlar, nöroleptikler, beta blokerler, benzodiazepinler ve antihistaminikler de sedasyon yaparak yorgunluğa yol açabilir.

Değerlendirme

Yorgunluğu olan akciğer kanserli hastalarda ideal olan, değerlendirmeyi hastanın kendi sözleriyle kendisinin yapmasıdır. Bunun için vizüel analog veya sayısal skalalar

kullanılabilir. Yorgunluk değerlendirmesi yapılırken dikkat edilecek en önemli nokta testin veya skalanın kısa, spesifik ve kolay anlaşılır olmasıdır. Akciğer kanserlilerde, akciğere özgü semptomlar ile hastanın fiziksel ve fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde "The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer" kullanılmaktadır. Ayrıca "Akciğer Kanseri Semptom Skalası (The Lung Cancer Symptom Scala)" ile akciğer kanseri ile ilişkili majör semptomlar ve yaşam kalitesi sorgulanmaktadır. Yorgunluk düzeyinin değerlendirilmesinde görsel-sayısal skaladan da yararlanılmaktadır. Bu skalada 0: yorgunluk yok, 1-3: hafif yorgunluk, 4-6: orta derecede yorgunluk, 7-10: şiddetli yorgunluk olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca genel olarak bütün kanser hastalarında yorgunluğun şiddeti "The Brief Fatigue Inventory" ile araştırılabilmektedir.

Yorgunluğun saptanması durumunda, çeşitli noktalar sorgulanmalı (**Tablo 2**) ve sonrasında yorgunluğun tedavisine yönelik girişimler başlatılmalıdır.

Tedavi

Kanserde yorgunluğun mekanizmaları anlaşılmeden yapılan girişimler, semptomaya yönelik olmakta ve emosyonel destek sağlamaktan öteye geçememektedir. Tedavi hastayla iyi bir işbirliği kurulması ve hastanın bilgilendirilmesiyle başlamalıdır. Hastaların gerek hastalıkları, gerekse yapılacak tedavi ve tedavi seyri sırasında ortaya çıkacak yorgunluk hakkında bilgilendirilmeleri gerekir. Her yorgunluğun hastalığın progresyonu olarak algılanmaması gerektiği, tedavinin başlangıcında anlatılmalıdır.

Tablo 2: Yorgunluk Tanısından Sonra Yapılacak Değerlendirmeler

Tam bir fizik muayene
Tedaviye uyum
Psikiyatrik değerlendirme
Kullanılan ilaçlar
Mesleki performans
Ekonomik durum
Yorgunluğu azaltan ve artıran faktörler
Anemi, dispne, kas zaafının değerlendirilmesi
Uyku alışkanlıkları
Beslenme durumu, iştah ve kilo değişiklikleri
Yorgunluğun günlük yaşam ve aktiviteler üzerindeki etkisi

Kansere bağlı yorgunluk tedavisi stratejileri nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemler olarak iki başlık altında toplanabilir.

Nonfarmakolojik Yöntemler

Yorgunluk tedavisinde etkili olan nonfarmakolojik yöntem pulmoner rehabilitasyondur. Bunun da en önemli bileşenleri egzersiz ve psikososyal destek tedavisidir. Çeşitli çalışmalar, psikoeğitimsel müdahalelerin aktif kanser tedavisi alan hastalarda kansere bağlı yorgunluğun iyileştirilmesinde etkili olduğunu ve sağlanan yararların en az iki yıl süreyle devam ettiğini göstermiştir.

Kansere bağlı yorgunlukta genellikle düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir. Egzersiz önerileri hastanın fiziksel durumuna, yaşına, cinsiyetine ve aldığı tedaviye göre yapılmalı ve ayrıca hastanın kemik metastazları, trombositopeni, nötropeni, immünsüpresyon, anemi, ateş veya diğer tedavi komplikasyonları gibi eşzamanlı hastalık durumları göz önünde bulundurulmalıdır. Program hafif yoğunlukta başlamalı ve zamanla artırılmalıdır. İskelet-kas zayıflığı olan hastalarda güçlendirme egzersizleri, yağsız vücut kitlesinin korunması ve geri kazanımı için aerobik egzersizler önerilmektedir.

Akciğer kanserli hastalarda anemi de önemli bir yorgunluk nedenidir. Özellikle kemoterapi alan hastalarda anemi sık görülmektedir. Anemi saptanan hastalarda önce aneminin nedeni (kanama, hemoliz, demir eksikliği, B12 ya da folat eksikliği vb.) bulunup tedavi edilmelidir. Gerektiğinde transfüzyon yapılmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda eritropoetin tedavisi ise tartışmalıdır.

Pulmoner rehabilitasyon programına alınan hastalarda uyku bozuklukları düzeltilmektedir. Uyku bozukluğu, kansere bağlı yorgunluğu daha fazla artırabildiği için önemlidir. Kanserli hastalarda yorgunluk ile uyku bozuklukları ve depresyon arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, uyku paterninde bozukluk olan hastalarda yorgunluk ve depresyonun daha fazla bildirildiği anlaşılmıştır. Uyku bozukluğu kardiyak, endokrin veya nöromüsküler bir patoloji gibi spesifik bir nedenden kaynaklanmayan hastalar, uyku terapilerinden yarar görmektedirler. Uygun hastalarda uykuya ilgili düzenlemelerle uykunun yanı sıra yorgunluk semptomunda da düzelmeye sağlandığı bildirilmektedir. Bu düzenlemeler, uyku saatinden önce aşırı yemekten ve içmekten kaçınmak ve gün içinde mümkün olduğunca uyumamak olarak özetlenebilir.

Alternatif tedavilerin (masaj, yoga, bitki çayları, meditasyon, akupunktur, gevşeme teknikleri, davranış terapileri vb.) de yorgunluğun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmektedir.

Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Kansere bağlı yorgunluk gerektiğinde farmakolojik olarak da tedavi edilebilir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar şunlardır:

- Deksametazon
- Metilfenidat
- Prednizon
- Megestrol asetat
- Pemolin
- Eritropoietin
- Deksmetilfenidat,
- Dekstroamfetamin
- Modafinil

Kısacası yorgunluk, akciğer kanserli hastaların hayatı üzerinde ağırdan daha fazla olumsuz etki yaratmaktadır. Bu hastalarda yorgunlukla mücadele için öncelikle bu semptomun sorgulaması ve kolay, anlaşılır skalalarla saptanması gerekmektedir. Gerekirse ihtiyaca göre nonfarmakolojik yöntemlerden ve/veya farmakolojik tedavilerden de yararlanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Argon A, Onat H. Kanserli Hastada Yorgunluk. İç: Mandal MN, Onat H, editörler. Kanser hastasına yaklaşım Tanı Tedavi Takipte Yaklaşım. Nobel Tıp;2012.p. 513-7.
2. Yılmaz Türay Ü. Kansere Bağlı Yorgunluk.İç: Gülhan M, Yılmaz Türay Ü, editörler. Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık; 2009.p.259-64.
3. National comprehensive cancer network. Cancer related fatigue. Version 1.2014. NCCN.org
4. Elçigil A. Akciğer kanserinde terminal dönem sorunları. İç: Aydın A, Can G, editörler. Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım. İpomet Matbaacılık; 2010.p.149-63.
5. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanism of cancer related fatigue. *Oncologist* 2007;12(Suppl 1): 22-34.
6. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(2):211-219.
7. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *LungCancer* 1995;12: 199-200.
8. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Quality of life assessment in individuals of lung cancer: Testing the lung cancer symptom scale(LCSS). *Eur J Cancer* 1993;29(Suppl 1): 51-8.
9. Curt GA, Breitbart, W, Cella DF et al. For the Fatigue Coalition, Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:2214.
10. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 2011; 16:1649.
11. Temel JS, Pirl WF, Lynch TJ. Comprehensive symptom management in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006;7: 241-29.
12. Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, et al. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44:810.

13. Van der Lee ML, Garssen B. Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. *Psychooncology* 2012; 21:264.
14. Chevillat AL, Kollasch J, Vandenberg J, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45:811.
15. Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, et al. A randomized, double-blind, 2-period, placebo-controlled crossover trial of a sustained-release methylphenidate in the treatment of fatigue in cancer patients. *Cancer J* 2014; 20:8.

Akciğer Kanserlerinde Depresyon, Anksiyete, Post-travmatik Stres Bozukluğu

M. Aşşın NOYAN

Kanser fiziksel ile ruhsal hastalıkların eşzamanlı olarak bir arada görüldüğü ve bu eşzamanlılığın hastalar, hasta yakınları ve hekimlere maddi ve manevi yükler bindirdiğı bir hastalıktır. Son yıllarda gerçekleşen çok sayıda tıbbi gelişmeye rağmen, toplumu oluşturan bireyler için kanserin anlamı “ölüm, acı çekme, ağrı ve acı içinde ölme, başkasının bakımına muhtaç olma, yaşamın kontrolünü kaybetme” anlamını taşımaktadır (1).

Kanser tanısı alma, ruhsal açıdan katastrofik (felaket) duygular oluşturur. Hastalığın adı doğrudan ölümü çağrıştırdığından, bireyler günlük yaşam içinde unutmuş olduğu ölüm, yok olma, geleceğinin olmaması gerçekleriyle yüz yüze gelir. Tam bir şaşkınlık ve inanamama önde gelen belirtilerdendir (şok dönemi). Tanı süreciyle başlayan “şok dönemi” hastanın bir yandan bu gerçekliği kabul etmeye, duygularını kontrol altına almaya çalışmak, diğer yandan da hastalığı ile ilgili ciddi tedavi kararları vermek durumunda kaldığı bir dönemdir. Şok döneminde çok sayıda ruhsal belirti ortaya çıkabilir. En sık görülenler anksiyete, insomnia ve depresif duygudurumdur; ayrıca mutsuzluk, ağlamalar, iştahsızlık, içe kapanma ve konuşmama gibi belirtiler de vardır. Bu dönem ruhsal açıdan “uyum dönemi” olarak da adlandırılır. Belirtiler bireyin duruma uyum yapma çabasının göstergesi olarak kabul edilir ve bu dönemde belirtilere müdahale edilmez (1-3).

Kanser tanısı aldıktan sonra hastaların yaşadığı ruhsal tepkiler ilk kez Elisabeth Kübler-Ross tarafından 5 evreli bir model olarak tanımlanmıştır. Model, “kayıp”

ile başa çıkma yaşantısını açıklamaktadır. Kayıp yaşantısını oluşturan basamaklar bireyden bireye değişen biçimde, birlikte veya iç içe geçmiş olarak yaşanır. Model kısmi inkar ve yas hazırlığını da içerir. Ancak Kübler-Ross, bütün basamaklarda “umut” duygusunun bir belirti olarak hep devam ettiğini belirtmiştir. Evrelerin hepsi bireyin kendi kendine hesaplaşma sürecini içerir ve dışarıdan genellikle anlaşılmaz (4).

1. İnkâr ve İzolasyon
2. Öfke: Temel belirtisi “neden ben” sorusudur.
3. Pazarlık: Bu hastanın tedavi konusunda işbirliğine başladığı bir dönemdir.
4. Depresyon: Hastanın duruma uyum süreci içinde bir belirtidir ve uzamadığı, hastanın tedavi işbirliğini etkilemediği sürece müdahale edilmemelidir. Hastanın üzüntü duygularını ifade etmesine izin verilmelidir.
5. Kabullenme

Hastaların hepsi bu evreleri tamamlamaz. Bireyin yas sürecini başarılı geçirdiğinden söz edilebilmesi için sürecin sıralı ve her zaman ilerleyici olması, kaybın kabul edilmiş olması gerekir (4). Kanser tanısı ve tedavisi sırasında gözlemlenen uyum yanıtları ve uyum bozuklukları **Tablo 1**'de gösterilmiştir (5).

Kanser tanısına ve sürecine uyumun üç belirleyicisi vardır (5):

1. Toplumsal belirleyiciler: Toplumun kültürel ve dinsel özellikleri, yaygın inanışları, kanser kelimesinin nasıl algılandığı (tabu veya olağan), stigmatizasyonu, hastalığın veya tanının konuşulabilir olması veya sır olarak saklanması gibi topluma ait özellikler, bireyin hastalığını kabullenme hızını, yardım arama davranışlarını etkiler.

Tablo 1: DSM-IV'e göre Uyum Bozukluğu Tanı Ölçütleri
A. Zorlanma yaratan etkenin başlangıcından sonraki üç ay içinde, gösterilebilir bir etkene tepki olarak duygusal ya da davranışsal belirtilerin gelişmesi.
B. Aşağıdakilerden birinin varlığı ile kanıtlandığı üzere, şu belirtiler ya da davranışlar klinik açıdan önemlidir: <ol style="list-style-type: none"> 1. Zorlanma etkeniyle karşı karşıya kalma sonucu ortaya çıkması beklenene göre çok daha aşırı, belirgin sıkıntı. 2. Toplumsal ya da mesleki/egitimsel işlevsellikte belirgin bozulma.
C. Zorlanmayla ilişkili bozukluk başka özgül bir Eksen I bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamaz ve sadece önceden var olan bir Eksen I ya da II bozukluğunun bir alevlenmesi değildir.
D. Bu belirtiler yası göstermemektedir.
E. Zorlanma etkeni (ya da bunun sonuçları) bir kez sonlanınca belirtiler 6 aylık süreden daha uzun sürmez.

- nışının niteliğini ve tedavi uyumunu belirlemektedir. Kanser ölümü çağrıştırdığından toplumsal olarak konuşulmayan, çoğu hasta tarafından sır olarak saklanan ve korkulan hastalıklardandır.
2. Hastaya özgü uyum belirleyicileri: Hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitimi ile kişilik özellikleri, önceki hastalıklarına uyum yapma kapasitesi ve sorunları çözmede başvurduğu yollar kansere uyumunu belirler. İleri yaş ve yeni durumlara hızla uyum yapabilme yetisi, kansere uyumu artıran özelliklerdendir.
 3. Hastalığa ve tedavilerine özgü uyum belirleyicileri: Hastalığın yerleşim yeri (örneğin akciğer kanserleri doğrudan ölümle eşleştirilir), dışarıdan anlaşılabilir olması (beyin tümörleri, larinks kanseri, osteosarkomlar), tanı sırasında evrenin ileri olması, beden yapısı veya işlevlerinde bozulmaya/değişime yol açması (mesane kanserleri-üriner diversiyonlar, kolon kanserleri-kolostomiler gibi) hastanın durumuna uyumunu geciktirebilmekte, bozabilmektedir. Tedavi ekibinin kansere, hastaya ve hasta yakınlarına olumlu ve bilgilendirici, kabullenici yaklaşımı da uyumu artıran belirleyicilerdendir (5-7).

Hastalar kanser süreci içinde hastalığa ve tedavilerine uyumlarını bozabilen üç kriz dönemi yaşarlar: ilk tanı konma dönemi, nüks veya metastazların olduğu dönem, yeni tedavilere başlama dönemi (1-3,5-7).

Kanser Sürecinde Ortaya Çıkan Ruhsal Bozukluklar

Kanserde ortaya çıkan ruhsal sorun veya bozuklukların yaygınlığı %9-60 arasında değişebilmektedir (6). Bunun en önemli nedeni kanserin bir evresinde olağan olarak kabul edilen depresyon ile anksiyete gibi belirtilerin, bir başka evrede hastalık olarak kabul edilmesidir. Örneğin tanı sonrasındaki dönemde anksiyete ve depresif duygudurumun olağan kabul edilmesine karşın, hastada bu belirtilerin şiddetinin fazla olması (hastanın intihar eğilimli olması) veya süresinin uzun olması (dört haftadan uzun sürmesi) hastalık olarak kabul edilmelidir. Diğer bir neden ise hastada ortaya çıkan ruhsal bozuklukların fark edilmemesi veya fark edilse bile sağlık ekibi tarafından normal olarak değerlendirilmesidir.

Dünya Sağlık Örgütü, onkolojik bakımın psiko-sosyal bileşenlerinin her ulusal kanser bakım planının bir parçası olması ve psiko-onkoloji hizmetlerinin bütün kanser merkezlerinde sunulması gerektiğini kabul etmektedir. Bu hizmet tedavi sırasında ve sonrasında kanser hastalarına ve yakınlarına psiko-onkoloji danışmanlık hizmeti ile gerekli psiko-sosyal desteğin sağlanmasını; durum hakkında anlaşılır bir şekilde bilgilendirilip, gereksinim ve tercihlerine saygı gösterilmesini de kapsamaktadır (7,8).

Akciğer Kanserlerinde Ortaya Çıkan Ruhsal Bozukluklar

Kanser süreci içinde en sık ortaya çıkan ruhsal bozukluklar uyum bozuklukları, depresyon, mikst anksiyete-depresyon tabloları, anksiyete bozuklukları (özellikle post-travmatik stres bozukluğu) ve deliryumdur (1-3, 6-9).

Ruhsal bozukluk-kanser etkileşimi etiyolojik ve prognostik olarak iki yönden incelendiğinde, psiko-sosyal faktörlerin kanser prognozu üzerindeki etkilerinin daha fazla kanıta dayalı olduğunun (kanseri hastaların izlendiği araştırmalar) gösterilmiş olmasına karşılık, psiko-sosyal stresörlerin kanser gelişmesine neden olduğunu gösteren veri sayısı azdır. Oysa bu bulguyu dikkatli yorumlamak gerekir (10). Herhangi bir nedenle ortaya çıkmış, şiddeti düşük ancak süreklilik özelliği gösteren depresyon veya anksiyete gibi belirtilerin hipotalamo-pitüito-adrenal aks üzerindeki etkilerinin, bedende düşük gradlı kronik enflamatuvar yanıtı yol açtığı unutulmamalıdır. Bu yanıtın ortaya çıkarılması için ruhsal belirtileri taramak yerine, "kronik stres"e yol açan yaşam olayları, olaylarla ortaya çıkmış ruhsal belirtilerin ne kadar zamandır devam etmekte olduğunun ve beden üzerinde ne tür değişiklikler yaptığının belirlenmesi amaçlanmalıdır.

Akciğer kanserleri diğer kanserlerden daha ölümcül olmaları, tanı sırasında çoğunlukla ilerlemiş evrede bulunmaları ve bireyin ruhsal ile bedensel bütünlüğünü hızla bozma özellikleriyle diğer kanserlerden ayrılmaktadır. Ruhsal bütünlüğü bozan faktörler hastalığın kötü prognozunun farkında olunması, sigara içmeyle ilişkilendirilmesinden kaynaklanan suçluluk duyguları ve başkaları tarafından suçlanmadır. Hastalık hasta yakınları için de sıkıntı yaratır. Bedensel bütünlük ise tedaviler, kilo kaybı, aşırı yorgunluk ve dispne tarafından etkilenmektedir (11).

Akciğer kanserlerinde tanı sırasında en sık görülen semptomların insomnia, ilgi ile istek kaybı ve konsantrasyon güçlüğü olduğu belirtilmektedir. Psikolojik semptomlar için en önemli risk faktörü işlevsel kayıplardır. Bunun dışında, tanı sırasında AC kanserine özgü özel bir risk faktörü bulunmamıştır. Tanı sonrası dönemde, ruhsal semptom/hastalık için en önemli risk faktörü dispnenin varlığı ve şiddetidir. Dispne ruhsal semptomlar dışında öksürük ve ağrı ile de ilişkili bulunmuştur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: Hastalık tanısının konduğu evre genellikle evre IV'tür. Hastaların 1/5'i tanı konduğu sırada depresiftir ve sonrasında da depresyon devam etme eğilimindedir. Tanı sırasında saptanan anksiyete ve depresyon, süreç ilerledikçe hastada ruhsal hastalık çıkacağı ve/veya mevcut ruhsal hastalığın şiddetleneceğinin tahmin etmeni sayılır.

Küçük hücreli akciğer kanseri: Bu hücre tipinin herhangi bir kanserden daha fazla morbiditeye sahip olmasından dolayı tanı sürecinde depresif belirtiler ve konsantrasyon güçlüğü daha sıktır. Paraneoplastik sendromlar, pulmoner emboli, hipoksi ve

beyin metastazları gibi kliniğe sıkça eşlik eden durumların her biri kendine ait ruhsal belirti kümesiyle birlikte seyredir. Depresyon için en önemli risk faktörü hastanın işlevselliğindeki bozulmadır (11).

Akciğer kanserlerine özgü bu özellikler, akciğer kanserlerinde diğer kanserlere kıyasla daha sık ruhsal belirti/bozukluk ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Uyum Bozuklukları

Kişinin, belirgin stres yaratan bir durumla karşılaştığında sıkıntı, huzursuzluk, gerginlik, mutsuzluk ve benzeri belirtiler (ağlama, iştahsızlık, uykusuzluk, öfke vb) yaşaması normaldir. Belirtiler hafif şiddette olduğunda, ruhsal hastalık boyutuna ulaşmadığında, kısa sürdüğünde ve tedavi için işbirliğini etkilemediğinde doğal seyrine bırakılır. Ruhsal yapının yeni duruma uyum yapma süreci sırasında ortaya çıkan ruhsal değişikliklerden ibarettir. Özellikle ilk tanı sonrasında ve nüks veya metastaz saptandığı durumlarda ortaya çıkıp ortalama bir ay kadar sürebilen, sonra da belirtilerin hafiflemesi, azalmasıyla yok olan bir durumdur. Bu dönemde ortaya çıkan depresif belirtiler uyum sürecinin parçası olarak kabul edilmeli ve herhangi bir ilaca başlanılmamalıdır.

Uyum bozukluğu kanser hastalarında en sık görülen ruhsal bozukluktur. Belirtiler şiddetlenip kişinin işlevselliğini ve sürdürülmekte olan tedavisini etkilemeye başladığında, ruhsal yapının mevcut stresöre uyum yapmada güçlükler yaşadığı düşünülmeli ve uyum bozukluğu tanısı konmalıdır (11-12).

Uyum bozukluğunun tanı ölçütleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (13). Ön planda görülen belirtiyeye göre adlandırılırlar: depresif duygudurumla giden, anksiyeteyle giden, davranış bozukluğuyla giden uyum bozukluğu gibi.

Şu durumlarda uyum bozukluğu düşünülmelidir:

1. Kansere gösterilen uyumsuz tepkiler süreklilik kazandığında
2. Hastanın tedavi kararlarına katılımı veya tedavi planına uyumu bozulduğunda
3. Kişilerarası ilişkilerde sorun yaşanmaya başladığında

Depresyon

Kanser hastalarında hastalıklarının bir döneminde majör depresyon oranı %38 bulunmuş, hastaların %58'inde de depresif belirtilerin mevcut olduğu bildirilmiştir (14). Ülkemizde yapılmış bir araştırma, depresyon yaygınlığını %22 olarak bulmuştur (15). Oranlardaki farklılıkların nedeni tanı konmada yaşanan güçlüklerle bağlıdır. Sağlıklı popülasyonda bile depresyon tanısı koymada sorunlar yaşanırken, kanser,

özellikle de akciğer kanseri tanısı almış kişilerde depresif belirtileri tanıma ve depresyon tanısı koyma daha güç olabilmektedir. Güçlüklerin en önemli nedenleri hastanın üzüntü duygusunun normalize edilmesi, hastada depresyon belirtisi olarak ortaya çıkmış somatik belirtilerin (uykusuzluk, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk gibi) kansere atfedilmesi, mevcut anksiyete ve depresyonun uyum süreci, ağrı, tedavi yan etkileri, aile sorunları gibi nedenlere bağlanmasıdır (1,2,12,16,17).

Kanser hastalarına tanı konulurken normal majör depresyon tanı ölçütleri uygulanır (**Tablo 2**). Majör depresyon tanısı için en az iki hafta boyunca, hemen hemen her gün, gün boyu sürecek şekilde, aşağıdaki belirtilerden en az bir tanesinin depresif duygudurum ya da ilgi-istek kaybı ya da zevk alamama olması koşuluyla, beş tanesinin hastada bulunması gerekmektedir (13).

1. Depresif duygudurum
2. İlgi-istek kaybı ya da eskisi kadar zevk alamıyor olma
3. İştah ve/veya kilo değişiklikleri
4. Uykusuzluk veya çok uyuma
5. Psikomotor retardasyon veya ajitasyon
6. Yorgunluk-bitkinlik, enerji kaybı
7. Aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları
8. Konsantrasyon güçlüğü ya da kararsızlık
9. Ölüm üzerine düşünceler, intihar düşünceleri, intihar girişimi

Akciğer kanserli hastalarda depresyon ve anksiyete, genel topluma kıyasla 4-8 kat daha fazladır. Hastaların yaklaşık %30'unun (16), hasta eşlerinin de yaklaşık %35'inin depresif olduğu belirtilmektedir. Diğer kanserlere kıyasla, hastalarda ve eşlerinde depresyon oranlarının birbirine yakın seyretmesine karşın, hasta eşlerinin hastalardan daha kaygılı olduğu bildirilmektedir (18,19). Depresyon ile ilişkili olarak hastalarda utanma ve suçluluk duyguları bulunduğu, bu duyguların eşler arası iletişimde güçlük yaşayan çiftlerde daha fazla olduğu veya artabileceği belirtilmektedir (20).

Depresyon tanısı konan hastalara tedavi başlanmasında gecikilmemesi gerekir. Hastanın almakta olduğu kemoterapi ve radyoterapiler depresyonun tedavi edilmesine engel değildir. Tedavi sürecinde hasta yakınlarında da ruhsal bozukluk ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Anksiyete Bozuklukları

Kanser sürecinde en sık görülen belirti anksiyete olup, kanser tanısı ve tedavileri doğrudan anksiyete nedenidir. Genç yaş, kadın olma, solunum distressi varlığında anksiyete daha şiddetlidir. Yalnızca hastayı değil, hasta yakınlarını, hastaya bakım

Tablo 2: DSM-IV'e göre Majör Depresyon Tanı Ölçütleri

<p>A. İki haftalık bir dönemde, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması. Semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ya hastanın kendisinin bildirmesi (örneğin kendisini üzgün ya da boşlukta hissediyor) ya da başkalarının gözlemesi (örneğin ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum 2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi kadar zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlendiği üzere) 3. Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örneğin ayda vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması 4. Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma 5. Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkaları tarafından da gözleniyor olması gerekir) 6. Hemen her gün yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması 7. Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil) 8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir). Konsantrasyon güçlüğü ya da kararsızlık. 9. Ölüm üzerine düşünceler, intihar düşünceleri, intihar girişimi.
B. Bu semptomlar bir mikst epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
E. Semptomlar yas ile açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan uzun sürer ya da belirgin işlevsel bir bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

verenleri de etkiler (18). Kanser sürecine özgü iki anksiyete bozukluğu vardır: akut stres bozukluğu ve post-travmatik stres bozukluğu.

Akut Stres Bozukluğu

Bozukluğun ortaya çıkması için kişinin başa çıkma kapasitesini aşmış bir stresörle karşılaşmış olması gerekir. Kanser tanısı alma, nüks veya metastaz haberi duyma,

kendi başına akut stres bozukluğu nedenidir. Kanser süreci boyunca en sık görülen, hızla gelişen ve kısa sürede kendiliğinden sonlanan bir durumdur.

Uyum bozukluğundan farkı, hızlı başlaması ve şiddetin çok fazla olmasıdır. Stresör gerçek bir ölüm tehdidi veya ölüm gibi algılanmış olmalı; hastada uyuşukluk, dalgınlık, çevrede olup bitene kayıtsızlık, durgunluk gözlenmelidir. Hasta stres verici anı tekrar tekrar yaşar, düşünür, rüyalarda görür (tanının ilk söylendiği anı tekrar tekrar yaşama, kafasından bu anları uzaklaştıramama gibi), travmayı hatırlatıcı olay ve durumlardan kaçınır (hastaneden kaçma, tedavi almayı reddetme gibi), uykusuzluk, aşırı sinirlilik ve öfke patlamaları gibi belirtiler ortaya çıkabilir (**Tablo 3**) (1,12,13).

Tablo 3: DSM-IV'e göre Akut Stres Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Kişi, aşağıdakilerden her ikisinin de bulunduğu biçimde travmatik bir olay yaşamıştır. 1. Gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma ya da kendisinin ya da başkalarının fizik bütünlüğüne bir tehdit olayını yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiştir. 2. Kişinin tepkileri arasında aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşme vardır.
B. Sıkıntı doğuran olayı yaşarken ya da bu olayı yaşadıkten sonra kişide aşağıdaki disosiyatif semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) bulunmalıdır. 1. Özel uyuşukluk, dalgınlık duyuları ya da duygusal tepkisizlik, 2. Çevrede olup bitenlerin farkına varma düzeyinde azalma (örn. afallama) 3. Derealizasyon (çevrede olup bitenlerin farklı bir şekilde algılanması) 4. Depersonalizasyon (kendi bedeninin değiştiği hissi) 5. Disosiyatif amnezi (travmanın önemli bir yanını anımsayamama)
C. Travmatik olay şunlardan en az biri yoluyla sürekli olarak yeniden yaşanır: Göz önüne tekrar tekrar gelen görüntüler, tekrarlayan düşünceler, rüyalar, ilüzyonlar, "flashback" epizodları, o yaşantıyı yeniden yaşar gibi olma ya da travmatik olayı anımsatan şeylerle karşılaşınca sıkıntı duyma.
D. Travma ile ilgili anıları uyandıran uyarılardan belirgin olarak kaçınma (örn. düşünceler, duygular, konuşmalar, etkinlikler, yerler, insanlar).
E. Belirgin anksiyete ya da artmış uyarılmışlık semptomları (örn. uyumakta zorluk çekme, iritabilite, düşüncelerini yoğunlaştırma güçlüğü, dikkatte artış, aşırı irkilme tepkisi gösterme, motor huzursuzluk)
F. Bu bozukluk klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur ya da bireyin travmatik yaşantısını aile bireylerine anlatarak kişisel destek kaynaklarını harekete geçirmek ya da yardım almak gibi gerekeni yapmasının peşinde koşma yetisini bozar.
G. Bu bozukluk en az 2 gün, en fazla 4 hafta sürer ve travmatik olaydan sonraki 4 hafta içinde ortaya çıkar.
H. Bir madde ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Belirtilerin 2 gün ile 4 hafta arasında düzelmesi beklenir; bu süre bir ayı geçmemelidir. Eğer belirtiler dördüncü haftanın sonunda hâlâ devam ediyorsa, post-travmatik stres bozukluğu (PTSB) tanısı konmalıdır. Hastalar düşük doz benzodiazepinlerden (alprazolamın bağımlılık riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır) yararlanırlar.

Kanserde kriz dönemleri olarak bilinen tanı koyma, nüks veya metastaz saptanması ve yeni bir tedaviye geçme süreçlerinde ortaya çıkan ve kansere uyum sağlamada geçirilmesi gereken aşama olarak kabul edilen “şok dönemi” belirtileri (4) aslında akut stres bozukluğu belirtileri ile bire bir aynıdır.

Post-travmatik Stres Bozukluğu (PTSB)

PTSB travmatik bir olay sonrası ortaya çıkan ciddi bir bozukluktur. Sınıflandırma sistemleri travmanın tanımına açıklık getirerek “kişinin gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma, kendisi ya da başkalarının fiziki bütünlüğüne bir tehdit olayını yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiş olması (A₁ kriteri) ve bu olaya aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşmek gibi tepkiler vermesi (A₂ kriteri)” koşulunu getirmiştir (13) (Tanı ölçütleri için Bkz. **Tablo 4**).

Belirtiler üç ana kümede toplanır: sürekli olarak olayın istem dışı tekrar tekrar yaşanması; travmayı hatırlatan uyanarlardan kaçınma; devamlı bir uyarılmışlık hali.

PTSB için risk oluşturabilecek tıbbi hastalıklara bakıldığında hastalığın kişiyi travmatize edebilecek (gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi içermesi, ağır bir yaralanma ya da fiziki bütünlüğü tehdit etmesi ve kişide bu hastalık karşısında aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşme gibi tepkilere yol açması) özelliklere sahip olması gerektiği anlaşılmaktadır. Kanserler ve kalp hastalıkları (aritmi, yetmezlik, kalp ameliyatları, kalp nakli gibi) bireyi travmatize edebilen bu özellikleri taşımaları nedeniyle hastalığa bağlı post-travmatik stres bozukluğuna yol açarlar. Ciddi bedensel hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan PTSB’de stresör, dıştan çok iç kaynaklı olup, gelecek zamanda da (yaşamın sonuna kadar) devam etme ve kaçınılabilecek bir durum olmama özelliklerine sahiptir (21).

Geçirilmiş travma öyküsü, özellikle erken çocukluk travmaları, PTSB gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Bir başka önemli risk faktörü, kanser tanısı öncesi ruhsal hastalık (özellikle depresyon ve anksiyete) varlığıdır. Kadın cinsiyet, genç yaş, düşük sosyal destek, fiziksel bakımdan sağlıklı olmama hali diğer risk faktörleri arasındadır (21-22). Tanı sürecindeki dissosiyatif belirtiler, şiddetli emosyonel tepkiler ve akut stres bozukluğu tanısı, altı ayın sonunda PTSB gelişimi için belirleyici bulunmuştur (23). Ayrıca kanserin yerinin ve evresinin de PTSB gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. Akciğer kanserleri, diğer kanserlere kıyasla daha kötü prognoza sahip olmalarının bilinmesi ve tanı sırasında hastalığın genellikle ileri evrede olması bakımından diğer kanserlerden farklı bir yere sahiptir (11).

Tablo 4: DSM-IV'e göre Post-travmatik Stres Bozukluğu Tanı Ölçütleri

<p>A. Kişi, aşağıdakilerden her ikisinin de bulunduğu travmatik bir olay yaşamıştır:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma, kendisinin ya da başkalarının fiziki bütünlüğüne karşı bir tehdit olayını yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşı karşıya gelmiştir. 2. Kişinin tepkileri arasında aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşme vardır.
<p>B. Travmatik olay aşağıdakilerden biri (ya da daha fazlası) yoluyla sürekli olarak yeniden yaşanır:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Olayın, elde olmadan tekrar tekrar anımsanan sıkıntı veren anıları; bunların arasında düşlemler, düşünceler ya da algılar vardır 2. Olayı sık sık, sıkıntı veren bir biçimde rüyada görme 3. Travmatik olay sanki yeniden oluyormuş gibi davranma ya da hissetme (uyanmak üzereyken ya da sarhoşken ortaya çıkıyor olsa bile, o yaşantıyı yeniden yaşıyor gibi olma duygusunu, ilizyonları, halüsinasyonları ve dissosiyatif "flashback" epizodlarını kapsar) 4. Travmatik olayın bir yönünü çağrıştıran ya da andıran iç ya da dış olaylarla karşılaşma üzerine yoğun bir psikolojik sıkıntı duyma 5. Travmatik olayın bir yönünü çağrıştıran ya da andıran iç ya da dış olaylarla karşılaşma üzerine fizyolojik tepki gösterme
<p>C. Aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlasının) bulunması ile belirli, travmaya eşlik etmiş olan uyaranlardan sürekli kaçınma ve genel tepki gösterme düzeyinde azalma (travmadan önce olmayan)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Travmaya eşlik etmiş olan düşünce, duygu ya da konuşmalardan kaçınma çabaları 2. Trauma ile ilgili anıları uyandıran etkinlikler, yerler ya da kişilerden uzak durma çabaları 3. Travmanın önemli bir yönünü anımsayamama 4. Önemli etkinliklere karşı ilginin ya da bunlara katılımın belirgin olarak azalması 5. İnsanlardan uzaklaşma ya da insanlara yabancılaştığı duyguları 6. Duygulanımda kısıtlılık (örneğin sevme duygusunu yaşayamama) 7. Bir geleceği kalmadığı duygusunu taşıma (örn. bir mesleği, evliliği, çocukları ya da olağan bir yaşam süresi olacağı beklentisi içinde olmama)
<p>D. Aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması ile belirli, artmış uyarılmışlık semptomlarının sürekli olması:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük 2. Kolay, çabuk öfkelenme ya da öfke patlamaları 3. Düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme 4. Dikkatte artış 5. Aşırı irkilme tepkisi gösterme
<p>E. Bu bozukluk (B, C ve D tanı ölçütlerindeki semptomlar) 1 aydan daha uzun sürer.</p>
<p>F. Bu bozukluk, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur.</p>

Kanser tanısı ciddi bir stresör olduğundan, daha önce travmatik yaşantısı olan hastaları yeniden travmatize eder. Travmatik yaşantı, tanı konulmasıyla başlar ve onkolojik kontroller sırasında devam eder. Ülkemizde ayaktan tedavi edilen onkoloji hastaları ile yapılan bir araştırmada, hastaların %19'unda PTSD saptanmış ve bu oran kemoterapi alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (24).

Kanser hastalarında PTSD yaygınlığı, kanserin yerleşim yeri ve evresine göre %5-%50 arasında bulunmuştur (21-25). Sadece akciğer kanseri hastalarını kapsayan bir araştırmaya henüz rastlanılmamıştır. Mevcut oranların çoğu meme/jinekolojik kanserli kadın hastalara aittir. Ancak toplum bazlı bir izlem araştırması, kanserler arasında özellikle akciğer kanserlerinde ruhsal hastalık varlığının mortalite için en önemli tahmin etmeni olduğunu ortaya koymuştur (26).

PTSD olan hastaların olmayanlara kıyasla, iki kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğu belirtilmektedir (27). Bunun iki önemli nedeni vardır. Birincisi, sürekli emosyonel gerginlik ve anksiyete kronik stresör olarak hipotalamo-pitüiter-adrenal aks üzerinden kardiyovasküler, immün, hormonal yanıtları bozar. Hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artar, immün sistem zayıflar. İkinci neden ise, PTSD belirtilerine bağlı olarak ortaya çıkan sağlıksız yaşam alışkanlıklarıdır. Hastalar sağlık yardımı almayı travmatik hatırlatıcı olarak algılayıp, kaçınma davranışı gösterdiklerinden, PTSD'li hastalarda hastane yaşantısından kaçınma, girişimsel tetkik ve tedavi almak isteme ve tedaviye uyumsuzluk siktir. Sağlık kurumuna başvurmak yerine, emosyonel gerginlik ve anksiyetelerini kendi olanaklarıyla tedavi etmeye (self-medikasyon) çalışırlar. Self-medikasyon amacıyla en sık kullanılan maddeler sigara ve alkoldür.

PTSD, depresyona kıyasla daha kötü seyirli bir hastalıktır. Tablo sıklıkla depresyonla komplike olur. Ancak seyrini kötüleştiren değişkenler eşzamanlı kardiyovasküler, immün ve hormonal bozukluklardır. Bu nedenle özellikle akut stres bozukluğu tanısı alan hastalar yakından izlenmeli, gerekirse bu dönemde tedaviye başlanmalıdır. PTSD'nin tedavisinde kullanılan antidepresanlar yalnızca depresyon ve PTSD belirtilerini azaltmakla kalmaz, alkol ve sigara kullanımlarının da azalmasına yardımcı olur.

KAYNAKLAR

1. Noyan MA. Mesane kanseri hastasına psikiyatrik yaklaşım ilkeleri ve üro-onkologlara öneriler. *Üronkoloji Bülteni* 2012;51(4):305-310.
2. Elbi H. Kanser ve psikiyatrik bozukluklar. *Psike* 2008;3:43-62.
3. Elbi H. Kanser ve psikiyatrik sorunlar. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Sayısı*. 2008;2:36-46.
4. Kübler-Ross E. *Ölüm ve Ölmek Üzerine*. İstanbul, Boyner Holding Yayınları, 1997.
5. Fawzy IF, Greenberg DB. *Oncology*. In: *Textbook of Consultation Liaison Psychiatry*. Editörler Rudell JR, Wise MG. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996. s. 673-694.
6. Lederberg MS. *Psycho-Oncology*. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. Baskı. Editörler

- Kaplan HI, Sadock BJ, Sadock VA. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2005. s. 2196-2225.
7. Bag B. Psiko-omkoloji, Psiko-sosyal sorunlar ve ölçüm yöntemleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012 ;4(4):449-464.
 8. World Health Organization. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/> (accessed at Feb 01, 2012).
 9. Noyan MA. Bedensel Hastalığı Olanlarda Ruhsal Bozukluklar. In: *Psikiyatri El Kitapları Serisi. Türkçe 1. Baskı. Editör Oral T. İstanbul: Medikal Yayıncılık Eğitim ve İletişim Hizm. Tic. Lmt. Şti; 2010 s:131-144.*
 10. Chida Y, Hamer M, Wardle J et al. Do stres-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?: a systematic quantitative review of 40 years of inquiry. *Nat Clin Prac Oncol*2008;5(8):466-475.
 11. Noyan MA. Akciğer kanserli hastada palyatif bakım döneminde dikkat edilmesi gereken psikolojik faktör ve süreçler. *Türk Göğüs Hastalıkları Yeterlik Kurulu Palyatif Bakım Kitabı, 2012.S:33-39.* <http://issuu.com/journalagent/docs/tghyk.39?viewMode=magazine&mode=embed>
 12. Güleç G, Büyükkınacı A. Kanser ve psikiyatrik bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011;2:343-367.
 13. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.*
 14. Massie MJ. The prevalence of depression in patients with cancer. *J National Cancer Inst Monogr.* 2004;32: 57-71.
 15. Tokgöz G, Yaluğ İ, Özdemir S et al. Kanser hastalarında major depresyon yaygınlığı ve ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008; 9:59- 66.
 16. Bag B. Psiko-onkoloji, psiko-sosyal sorunlar ve ölçüm yöntemleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012;4(4):449-464.
 17. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Bri J Cancer* 2006;94:372-390.
 18. Haun MW, Sklenarova H, Villalobos M et al. Depression, anxiety and disease-related distress in couples affected by advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2014;86:274-280.
 19. Hedriksen E, Williams E, Sporn N et al. Worried together: a qualitative study of shared anxiety in patients with metastatic non-small cell lung cancer and their family caregivers. *Supp Care Cancer* 2014; DOI 10.1007/s00520-014-2431-9.
 20. Dirkse D, Lamont L, Li Y et al. Shame, guilt. And communication in lung cancer patients and their partners. *Curr Oncol* 2014;21(5):e718-e722.
 21. Einsle F, Kraft D, Köllner V. Post-traumatic stress disorder (PTSD) in cardiology and oncology- which diagnostic tools should be used, *Psychosomatic Res* 2012;72:434-438.
 22. Jeantieu M, Gaillat F, Antonini F et al. Postoperative pain and subsequent PTSD-related symptoms in patients undergoing lung resection for suspected cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9(3):362-369,
 23. Kangas M, Henry JL, Bryant RA. Predictors of posttraumatic stress disorder following cancer. *Health Psychol* 2005;24(6):579-585.
 24. Tokgöz G, Yaluğ İ, Özdemir S et al. Kanserli hastalarda travma sonrası stres bozukluğunun yaygınlığı ve ruhsal gelişim. *Yeni Symposium* 2008; 46:51-61.
 25. Gold, Douglas MK, Thomas ML et al. The relationship between posttraumatic stress disorder, mood states, functional status, and quality of life in oncology outpatients. *J Pain Symptom Management* 2012;44(4):520-531.

26. Hamer M, Chida Y, Molloy GJ. Psychological distress and cancer mortality. *J Psychosom Res* 2009;66(3): 255-258.
27. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions. *Medscape Medical News*; 2010 November 13-17; Chicago, Illinois: Abstract 14864. Presented November 17, 2010.

Akciğer Kanseri ve Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları

Pınar ERGÜN

Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerde birinci sıradadır (1). Günümüzde akciğer kanserli hastalara sağlık hizmet sunumunda, hem tanı hem de tedavi yönetiminde multidisipliner ve bütüncül bir yaklaşım, ideal model olarak kabul edilmektedir. Eşlik eden hastalıkların yönetimiyle ilgili olarak geliştirilmiş stratejilerin akciğer kanserinde prognoz ve tedavi sonuçlarını iyileştireceğine yönelik bilgi birikimi giderek artmaktadır. Bütüncül yaklaşımda anahtar bileşenlerden biri, akciğer kanserli olgularda sigarayla ilişkili eşzamanlı hastalıkların yönetimi ve tedavide kullanılan yöntemler olarak cerrahi, kemoterapi, radyoterapiyle ilişkili komplikasyonların önlenmesidir. Pulmoner rehabilitasyonun (PR), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) başta olmak üzere kronik akciğer hastalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği ve maliyet etkin bir yaklaşım olduğu kanıta dayalı olarak gösterilmiştir (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozisi olan olgularda egzersiz kapasitesi azalmıştır ve solunumsal semptomlar ön plandadır. Bu pulmoner hastalıkların sıklıkla akciğer kanserine eşlik ettiği görülmektedir. KOAH hastalarında akciğer kanseri insidansı %8,5, interstisyel akciğer hastalığı olanlarda ise %6-15'tir (3-5). Pulmoner rehabilitasyon uygulamalarında temel hedef, pulmoner semptomların bireysel ihtiyaç doğrultusunda multidisipliner bir yöntemle yönetilmesidir. Bu bölümde, akciğer kanserli olgulara yaklaşımda PR'nin potansiyel rolü, ağırlıklı olarak da pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ve zamanlama ele alınacaktır.

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon kronik solunum hastalığı olup semptomatik ve sıklıkla günlük yaşam aktiviteleri azalmış olgularda multidisipliner, kişiye özel bir tedavi yaklaşımıdır.

mıdır. Bu yaklaşımda en önemli bileşenler egzersiz eğitimi başta olmak üzere, aday olgunun seçimi ile değerlendirilmesi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, besin desteği, psikososyal değerlendirme ile destek tedaviler ve hasta ile ailesinin eğitimidir.

Akciğer kanserinde kondüsyonsuzluğun, kas güçsüzlüğünün, kanserle ilişkili yorgunluğun, fiziksel inaktivitenin, kaşeksinin, anksiyetenin ve eşlik eden KOAH'ın sıklıkla solunum yetmezliğine neden olduğu; dispne ve depresyonun da yaşam kalitesini bozduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (6,7). Bütün bunlar akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyon uygulamaları için önemli tedavi hedefleri ve gerekçelerdir. Pulmoner rehabilitasyonun en önemli bileşeni olan kapsamlı egzersiz programlarıyla akciğer kanserli hastalarda kas gücünde, günlük yaşam aktivitelerinde, egzersiz enduransında ve bisiklet işyükünde artış sağlanabildiği, yaşam kalitesinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (8-14). Solunum egzersizlerini de içeren göğüs fizyoterapi uygulamalarının da bu olgu grubunda semptom palyasyonu sağladığı belirlenmiştir (15). Düşük egzersiz toleransı toraks cerrahilerinde peroperatif ile postoperatif komplikasyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve kronik solunum hastalığının eşlik ettiği olgularda sağkalımda kısalmayla ilişkilidir. Pulmoner rehabilitasyon akciğer kanseri rezeksiyon cerrahisi öncesi dönemde uygulandığında, egzersiz toleransında artış ve medikal durumda stabilite sağlamaktadır (16-18). Egzersiz kapasitesinin artırılması daha önce medikal olarak inoperabl kabul edilen olguların potansiyel olarak küratif cerrahiye aday hale getirilmesinde önemli hedeflerden biridir (19). **Tablo 1**'de akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyonun potansiyel yararları sıralanmaktadır.

Pulmoner rehabilitasyon hizmetleri ayaktan, yatarak, evde rehabilitasyon uygulamaları olarak farklı program ve ekip yapılanmalarıyla uygulanabilir. Pulmoner rehabilitasyon uygulamaları, multidisipliner ekip ve yaklaşımları sunabilme özelliğiyle palyatif bakım hizmetlerinin önemli bir bileşenidir. Pulmoner rehabilitasyonda başarılı olabilmenin temelini programın kişiye özel organize edilmesi oluşturur. Pulmoner rehabilitasyon akciğer kanserlilerde davranış değişikliğini motive ederek, birey-

Tablo 1: Akciğer Kanserinde Pulmoner Rehabilitasyonun Potansiyel Yararları

Akciğer rezeksiyon sonuçlarının iyileştirilmesi, cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılması
Cerrahi için risk modifikasyonu sağlanması
Kanserle ilişkili yetersizliğin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi
Kemoterapi sürecinde performansın artırılması
Bireysel yeterliliği motive ederek semptom kontrolünün sağlanması

sel yeterliliği artırır. Depresif bozukluğun hastalarda fiziksel fonksiyonların önemli bir belirleyicisi olmasının yanı sıra fonksiyonel bozulma da depresyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (20). Davranış değişikliği oluşturabilecek bir programın bazı özelliklere sahip olması gerekir. Bunlar baş edebilme yetisinin deneyimlendirilmesi, benzer problemleri olan diğer bireylerin gözlemlenmesi, sunulan stratejiye inanç geliştirilmesi ve bütün bunların kişide semptom kontrolü sağlayacağı güvencesinin oluşturulmasıdır (21,22). Bu amaçlara ulaşmada kılavuzlarda da belirtildiği gibi multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Akciğer kanserli hastalarda bireysel yeterliliğin artırılması emosyonel bozulma ile baş edebilme, fonksiyonel iyileşme, tedavi ve hastalıkla ilişkili semptomlar, özellikle de dispne ve kanserle ilişkili yorgunlukta tedavi hedeflerine ulaşmada önemlidir.

Preoperatif Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer rezeksiyon cerrahilerinde preoperatif pulmoner rehabilitasyonun postoperatif komplikasyon gelişimini önlediği ve hastanede kalınan gün sayısını azalttığı gösterilmiştir (23). Pulmoner rehabilitasyon, preoperatif oksijen tüketimi (VO_2) ve 6 dakika yürüme testinde (6DYT) artış sağlamaktadır. Egzersiz kapasitesindeki bu kazanımlar majör cerrahi sonrasında iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Göğüs fizyoterapisini de kapsayan PR programlarıyla postoperatif atelektazi ve hastane enfeksiyonu riskinin de azaldığı gösterilmiştir (13). Cerrahi öncesi solunum fonksiyonları kısmen kötü olan hastaların da preoperatif PR'den yarar sağladığı anlaşılmıştır (16,23). Akciğer kanserli olgularda pnömonektomi ya da lobektomi öncesi uygulanan PR ile morbidite oranları düşmekte, hastanede kalınan gün sayısı azalmaktadır (24,25). Preoperatif PR, cerrahi sonrası kardiyopulmoner parametrelerin birçoğunda ve egzersiz kapasitesinde bazalden daha fazla düşüşü engelleyerek adjuvan kemoterapi uygulanabilmesine olanak sağladığı için de önemlidir (26). Postoperatif dönemde olduğu gibi preoperatif dönemde de PR uygulamalarının zamanlaması ve optimal süresi konusu tartışmalı olmakla birlikte, 4-6 haftalık PR programlarının fonksiyonel kısıtlılığı azaltarak olguları cerrahiye hazırladığı gösterilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada kısa süreli (2-4 hafta) preoperatif PR'nin etkili olduğu saptanmıştır ama etkililiğinin tam olarak değerlendirilmesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Kısa süreli PR programı uygulamalarında olgu serilerinde egzersiz kapasitesinde artış saptanmış ama yaşam kalitesinde iyileşme saptanmamıştır (27). Kısa süreli preoperatif PR programlarında haftada 5 seans egzersiz eğitimine katılımın önemli olduğunun altı çizilmektedir (28).

Akciğer kanseri cerrahisi uygulanacak hastalarda pre ya da postoperatif pulmoner rehabilitasyonun temel ilkeleri cerrahi uygulanmayan olgulardan farklı değildir. An-

cak cerrahiye hazırlık ya da cerrahi sonrası iyileşme döneminde bazı özel uygulamalar da söz konusudur. Preoperatif pulmoner rehabilitasyonun önemli bileşenlerinden biri sigaranın bırakılmasıdır. Hastalara bu dönemde akciğer ekspansiyonu ve sekresyonları temizleme tekniklerinden olan derin soluma, insentif spirometri ve asiste öksürük yöntemleri öğretilmelidir. Bazal fonksiyonel kısıtlanma nedenleri, fonksiyonel kapasiteleri belirlenerek postoperatif dönem için kişiye özel egzersiz programı oluşturulmalıdır. Hastalar yürüme, enerji koruma yöntemleri, ağrı kontrolü, venöz tromboz önlenmesi, transfer ve yatakta mobilizasyon için eğitilmelidir. Bronşiyal hijyen teknikleri programlarda yer almalı ve postoperatif dönemde uygulanması için eğitim verilmelidir. Egzersiz kapasitesi kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), alan testleri ve merdiven çıkma testi gibi yöntemlerle preoperatif olarak belirlenerek, cerrahiden haftalar önce kas gücü ve dayanıklılığını artırmak için dayanıklılık ve güçlendirme egzersizlerine başlanmalıdır. Yeterli beslenme desteği de sağlanmalıdır (29).

Postoperatif Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer rezeksiyon cerrahisi geçirecek hastalarda egzersiz kapasitesi, lobektomiden sonra ilk bir ay içinde düşme eğilimindedir ve bazal değere ulaşması yaklaşık bir yıl sürer (28). Pulmoner rehabilitasyonun akciğer kanseri rezeksiyon cerrahisi uygulanmış hastalardaki etkililiği farklı çalışmalarda değerlendirilmiş ve hem semptom kontrolü hem de egzersiz kapasitesinde iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (2). Spruit ve arkadaşlarının cerrahi sonrası 8 hafta yatırarak hastalara PR uyguladıkları bir pilot çalışmada, 6 DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesinde ve ayrıca kas gücünde artış gösterilmiştir. Bu çalışmada solunum fonksiyon testlerinde ve karbonmonoksit difüzyon testinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (13). Cesario ve arkadaşlarının çalışmasında ise, olgular cerrahi sonrası hastanede yatarak kapsamlı ve yoğun bir PR programına alınmışlardır. Haftada 3 gün doğrudan gözetimli, toplam 4 hafta süren program sonrası Borg dispne skalasıyla değerlendirilen dispne algısında istatistiksel bakımdan anlamlı azalma, FEV₁ ve FVC değerlerinde de anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Bu çalışmada cerrahiden hemen sonra başlanan kapsamlı egzersiz programında ağrı kontrolünün optimize edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (24). Akciğer rezeksiyonu sonrası multidisipliner PR'nin etkililiğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada da, cerrahi sonrası erken dönemde başlayan egzersiz programlarında egzersiz kapasitesindeki artışın ağrıya rağmen sağlandığı, dolayısıyla yaşam kalitesinde artış sağlanmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda kapsamlı egzersiz programlarının cerrahi sonrası üçüncü aya kadar ertelenebileceği sonucuna varılmıştır (30). Cerrahi sonrası PR programlarının optimum zamanlaması ile ilgili net bir kaniya varılmamış olmasına

karşılık program süresinin en az iki hafta olması gerektiği yönünde görüş birliği vardır (24,31). Akciğer kanseri tanılı olgularda uygulanacak PR programının içeriği ve bileşenleri **Tablo 2**'de yer almaktadır.

Cerrahi Aday Olmayan Akciğer Kanseri Hastalarında Pulmoner Rehabilitasyon

Kemoterapi ve radyoterapi önemli pulmoner komplikasyonlara neden olabilen tedavilerdir. Yorgunluk, yetmezlik, kaşeksi ve kas zayıflığı bu tedavilerin diğer yan etkileridir ve yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir. Kemoterapötik ajanlar akciğer parankim hasarına da neden olarak solunumsal semptomların gelişmesine neden olabilir. Enfeksiyon ve hastaneye yatma gerekliliği kanser tedavisi sürecinde performansı olumsuz etkiler. Uygun hastalarda eşzamanlı kemoterapi ile radyoterapinin sağkalımı uzattığı bilinmektedir ama bu tedaviyle, başta pnömonitis olmak üzere pulmoner komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Akciğer kanserli olgularda egzersiz kapasitesinin 6 DYT ile değerlendirildiği bir çalışmada, kemoradyoterapi sonrasında istatistiksel bakımdan anlamlı egzersiz kapasitesinde düşme olduğu gösterilmiştir (28). Pulmoner rehabilitasyonun, cerrahiye aday olmayan akciğer kanserlilerdeki uygulamalarıyla ilgili çalışma sayısı sınırlıdır. Hastanede yatarak PR uygulamasının radikal

Tablo 2: Akciğer Maligniteleri ve Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları

Egzersiz eğitimi: <ul style="list-style-type: none"> - Dayanıklılık - Güçlendirme
Eğitim: <ul style="list-style-type: none"> - Solunum egzersizleri - Yürüme egzersizi - Enerji koruma stratejileri - Hastalıkla yaşam - Yardımcı alet ihtiyacının belirlenmesi - Yaşamın sonunun planlanması - Beslenme
Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi ve beslenme desteği
Psikososyal değerlendirme ve destek: <ul style="list-style-type: none"> - Stres yönetimi, anksiyete ile baş edebilme - Farmakolojik tedavi
Bireysel yönetim stratejileri

kemoradyoterapi uygulanan olgulardaki etkililiğinin değerlendirildiği bir çalışmada, 6 DYT mesafesinde anlamlı artışlar sağlandığı gösterilmiştir. Egzersiz programında hastalara, dört hafta süreyle, beklenen egzersiz kapasitelerinin %80'i kadar olan iş yükünde, yürüme bandında ve bisiklette dayanıklılık egzersizleri yaptırılmıştır (32). Güncel literatürde, kemoradyoterapi ile eşzamanlı uygulanan PR programlarıyla da egzersiz kapasitesinde artış sağlandığı yer almaktadır (32,33).

Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi ve Beslenme

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, maligniteli olguların ne kadar iyi ya da kötü durumda olduklarının belirlenmesinde önemlidir. Kanser anormal hücreler tarafından indüklenen, artmış metabolizma ile karakterize bir hastalıktır. Bozulmuş nütrisyonel tablodan birden fazla neden sorumludur. Hastalık etkisi, immün sistemde baskılanma, dehidratasyon, beslenme alışkanlığı ile fiziksel aktivitedeki değişim, nörolojik bozukluklar ve tedavi yan etkileri bunlardan birkaçıdır. Nütrisyonel bozulmada etkisi olduğu düşünülen bir başka faktör ise, tabloyu çok daha komplike hale getiren, yararının yanı sıra toksik de olabilen nütrisyonel destek ürünlerin düzensiz kullanımınıdır (34). Akciğer kanserinde nütrisyonel destek tedavisi, bu kitabın başka bir bölümünde ele alınmıştır.

Multidisipliner ve kapsamlı PR programları, akciğer kanserlilerin vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesine ve gerekli olgularda nütrisyonel destek tedavisinin düzenlenmesine ve düzgün beslenme alışkanlığının kazandırılması için hasta eğitime olanak verir. Egzersiz ile birlikte beslenme destek ürünleri ya da gerekli olgularda anabolik steroidlerin kullanımının, akciğer kanserlilerde hem kilo artışı sağladığı hem de kas kayıplarını önlediği gösterilmiştir (28).

Psikososyal Değerlendirme ve Destek Tedaviler

Akciğer kanserli hastalarda PR'nin önemli bileşenlerinden biri de psikososyal değerlendirme ve destek tedavileridir. Kanserli olgularda uzun süreli kognitif bozukluklar hem tanı hem de tedavi ile ilişkili olarak sıkça gelişebilmektedir (35,36). Depresyon gibi ruhsal durum değişikliklerinin yanı sıra hastalar, sosyal ve aile ilişkilerinde yaşanan olumsuzluklar, birine bağımlı yaşama duygusu, kendine bakım ve mali yeterlilikte kayıp gibi sorunlarla da karşı karşıya kalırlar. Gelişebilecek bu olumsuzlukların hepsi değerlendirilerek kişiye özel çözümler üretilmelidir. Akciğer kanserinde depresyon, anksiyete ve post-travmatik stres bozukluğu bu kitabın ilgili bölümünde ayrıntılı biçimde ele alınmıştır.

Eğitim ve Palyatif Yaklaşımlar

Kronik hastalık yönetiminde sağlık hizmeti sunanlar ile hasta ve ailesinin düzgün ve etkili iletişim içinde olması, kısa ya da uzun dönem hedeflerin karşılıklı ortaya konulması, hastalığın anlaşılması ve güçlüklerin aşılmasında önemlidir (37). Hasta ile ailesinin eğitimini de içeren kapsamlı ve multidisipliner PR programları, bu amaca da hizmet eder. Sigara bırakma yaklaşımları yine PR programlarında yer alan bir başka önemli bileşendir. PR ekibi multidisipliner ekibin birer üyesi olarak, semptom kontrolünün ve bakım hedeflerinin saptanması gibi palyatif bakım uygulamalarında ve bakımevi bakımı için gerekli düzenlemeleri yapmada da rol alırlar (38). Akciğer kanserinde palyatif bakım, bu kitabın ilgili bölümünde anlatılmaktadır.

Sonuç olarak PR, kişiye özel yaklaşımlar sunabilme özelliği nedeniyle akciğer kanserli olgu yönetiminde öne çıkan multidisipliner uygulamalardan biridir. Günümüz bilgileri ışığında kapsamlı PR programlarının cerrahi öncesi ve/veya sonrasında dört haftaya varan sürelerle uygulanması, postoperatif komplikasyon riskini azaltmaktadır. Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan olgularda da yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmaktadır. Zamanlama, optimal program süresi, seans sayısı ve program içeriği konularına açıklık getirecek devam etmekte olan randomize kontrollü çalışmalar vardır. Bunlardan elde edilecek olumlu sonuçların akciğer kanserinde PR uygulamalarını standart tedavinin bir bileşeni haline getireceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. De Torres JP, Mari'n JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructiv epulmonary disease incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Oct 15;184(8):913-9.
2. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al.ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:13-64
3. Asada K, Mukai J, Ougushi F. Characteristics and management of lungcancer in patients with idiopathic pneumonia. *Jpn J Thor Dis* 1992;51:214-9.
4. Ogura T, Kondo A, Sato A, et al. Incidence and clinical features of lung cancer in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997;35:294-9.
5. Takiguchi Y, Nagao K, Cho K, Kuriyama T. Coincidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 1993;12:120-5.
6. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter italian lung cancer in the elderl ystudy. *J Clin Oncol*:2005;23:6865-72.
7. Ostroff JS, Krebs P, Coups EJ, et al. Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors. *Lung Cancer* 2011;71:103-8.
8. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, et al. Effects of an endurance and resistance exercise program on

- persistent cancer related fatigue after treatment. Ann Oncol 2008;19:1495-99.*
9. Benzo R, Wigle D, Novotny P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung Cancer* 2011;74:441-5.
 10. Benzo RP. Pulmonary rehabilitation in lung cancer: a scientific opportunity. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27:61-4.
 11. Riesenbergh H, Lübbe AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients-a prospective study. *Support Care Cancer* 2010;18:877-82.
 12. Granger CL, McDonald CF, Berney S, et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2011;72:139-53.
 13. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC, et al. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* 2006;52:257-60.
 14. Nagarajan K, Bennett A, Agostini P, Naidu B. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:300-2.
 15. Ozalevli S, Ilgin D, Kul Karaali H, et al. The effect of in-patient chest physiotherapy in lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;18:351-8.
 16. Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, et al. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer* 2007;110:590-8.
 17. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:95-8.
 18. Jones LW, Eves ND, Waner E, Joy AA. Exercise therapy across the lung cancer continuum. *Curr Oncol Rep* 2009;11:255-62.
 19. Shannon VR. Role of pulmonary rehabilitation in the management of patients with lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:334-9.
 20. Doorembos A, Given B, Given C. Physical functioning: effect of behavioral intervention for symptoms among individuals with cancer. *Nurs Res* 2006; 30: 161-71.
 21. Baundry AL. Psychologic interventions for cancer patients to enhance the quality of life. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:552-68.
 22. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 893-903.
 23. Bolliger DT, Jordan P, Soler M. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472-80.
 24. Cesario A, Lugjgi F, Domenico G, et al. Postoperative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:175-80.
 25. Bagan P, Oltean V, Ben Abdesselam A, et al. Pulmonary rehabilitation and non-invasive ventilation before lung surgery in very high-risk patients. *Rev Mal Respir* 2013 May;30(5):414-9.
 26. Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, et al. Effects of Presurgical Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness Among Patients Undergoing Thoracic Surgery for Malignant Lung Lesions. *Cancer* 2007;110:590-8.
 27. Granger CL, McDonald CF, Berney S, et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2011;72:139-53.
 28. Rivas-Perez H, Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: A review. *Respiratory Medicine* 2015;109: 437-42.

29. Ergün P. Akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyon. In: Erk M, Ergün P, editörler. Toraks Kitapları. Pulmoner Rehabilitasyon. Ankara: Aves Yayıncılık; 2009. p.205-13.
30. Stigt JA, Uil SM, vanRiesen SJ, et al. A randomized controlled trial of post thoracotomy pulmonary rehabilitation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013 Feb;8(2):214-21.
31. Nagamatsu Y, Maeshiro K, Kimura NY, et al. Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1273-8.
32. Pasqua F, D'Angelillo R, Mattei F, et al. Pulmonary rehabilitation following radical chemoradiation in locally advanced nonsurgical NSCLC: preliminary evidences. *Lung Cancer* 2012 May;76(2):258-9.
33. Shannon V, Maldonado J, Thurman C. Timing of pulmonary rehabilitation (PR) relative to cancer treatment impacts PR benefits among patients with NSCLC and moderate to severe COPD. *Chest* 2011;140(4). Meeting Abstracts.
34. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for health care professionals from the American Heart Association and The American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000; 102: 1069-73
35. Walker LG, Walker MB, Heys SD. The psychological and psychiatric effects of rIL-2 therapy. *Psychooncology* 1997;6:290-1.
36. Dam FS, Schagen SB, Muller MJ. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 210-8.
37. VonKorff M, Gruman J, Schaefer J, et al. Collaborative management of chronic illness. *Ann Intern Med* 1997 Dec;127(12):1097-102.
38. Reticker AL, Nici L, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation and palliative care in COPD: two sides of the same coin? *Chron Respir Dis* 2012 May

Akciğer Kanserli Hastalarda Yaşamın Sonu

Tuğba YAVUZŞEN

Akciğer kanseri hem dünyada hem de ülkemizde sık rastlanan ve çoğunlukla anlamlı derecede ilerleyene kadar tanı konulamaması nedeniyle yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olan bir hastalıktır (1). Akciğer kanserli hastaların çok sayıda semptom yükü ile birlikte yaşaması, kötü prognoza sahip olması, tedaviler sonrasında da sıklıkla zayıf-güçsüz düşmesi nedeniyle palyatif bakımın standart onkolojik bakıma entegre edilmesi gereği artık kanıtlanmış bir gerçektir (2). Akciğer kanserli hastalarda semptom yükü dışında yaş, eşlik eden hastalıklar ve kanserin tipi de yaşam kalitesini etkileyen faktörler olarak önemlidir.

Akciğer kanserinde yaşam sonu bakımı önemlidir. Terminal dönem bakımı, ilerleyen ve tedavi edilemeyen hastalığı olan kişilerin ölene kadar mümkün olduğunca iyi yaşamasını sağlama amacıyla verilen bakımdır. Hastanın ve ailesinin yaşamın son dönemi ve yas sürecindeki gereksinimlerinin belirlenmesini ve karşılanmasını da kapsar. Başta ağrı olmak üzere diğer semptomların kontrolü ile psikolojik, sosyal ve manevi bakım da önemlidir (3). Palyatif bakımın standart bakıma entegrasyonu yaşam sonu bakımının kalitesini artırır. Akciğer kanseriyle uğraşan bütün sağlık çalışanları, ilk tanı konma aşamasından itibaren başta hasta olmak üzere hem aileyle hem de bütün ilgili kişilerle hastalığın prognozunu, tedavisini ve ileriye yönelik bakım hedeflerini konuşmalı ve bu tip görüşmeleri hastalığın devamı sürecinde tekrarlamalıdır. Aynı şekilde terminal döneme yaklaşıldıkça yaşam sonu planı da sağlık politikaları çerçevesinde konuşulması gereken etik konulardır (4). Palyatif bakımın ana amacı semptom palyasyonudur, hiçbir zaman yaşamı uzatmak veya kısaltmak değildir.

Akciğer kanserli hastalarda hem hastalığın seyri hem de uygulanan onkolojik tedaviler sonucunda birden fazla semptom aynı anda görülmektedir (5-9). Bu semptom kümelerinin diğer kanserlere göre akciğer kanseri hastalarında daha problemlili olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,10). Terminal dönem akciğer kanseri hastalarında prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada halsizlik, anoreksi, desatürasyon, hiponatremi ve hipoalbuminemi gibi metabolik bozukluklar bağımsız faktörler olarak saptanmıştır (5). Terminal dönemde ortaya çıkan semptomlar arasında halsizlik/yorgunluk ve fonksiyonlarda azalma, anoreksi-kaşeksi sendromu, ağrı, insomnia, konsantrasyon bozukluğu, öksürük, dispne, barsak tıkanıklığı ve santral sinir sistemi sorunları birçok çalışmada gösterilmiştir (3,7,11). Bu semptomlara bu kitabın farklı bölümlerinde ayrıntılı olarak değinilmektedir. Bu bölümdeyse, son dönem hasta bakımında önemli olan ve yaşam kalitesini en çok etkileyen halsizlik, ağrı ve dispne yönetiminden daha ayrıntılı biçimde söz edilecektir.

Literatürde yer alan birçok çalışmada halsizlik, ağrı ve dispne semptomlarının ileri evre kanser hastalarında ve yaşam sonu döneminde birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,12-14). Halsizlik, kanser hastalarının en yaygın semptomlarından biri olmasına rağmen sıklıkla gözardı edilir. Spesifik olmayan, subjektif bir şikâyetir ama hastaların yaşamını olumsuz etkiler. Hastalara sistematik değerlendirme anketi ve sadece şikâyetlerinin sorulmasıyla yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, en sık görülen semptomun halsizlik, hastalar tarafından doğrudan ifade edilen en sık semptomun ise ağrı olduğu belirlenmiştir (15). Halsizlik patofizyolojisi kanserde çok faktörlüdür. Kanser ve diğer kronik hastalıklar, tedavi yöntemleri, ortaya çıkan komplikasyonlar (anemi, metabolik bozukluklar vb.) veya psikolojik/sosyal stres halsizliğe neden olabilir. Kanser hastalarında cerrahiler, kemoterapi veya radyoterapi sırasında ortaya çıkan halsizlik semptomu, uygulanan tedavi yöntemlerine bağlanabilir; ancak tedavilerin sona ermesinden sonra da halsizliğin devam etmesinin etiolojisini açıklamak kolay değildir (16,17). İleri evre kanser hastalarında yaşamın son dönemlerindeki semptomların yaşam kalitesi ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (7,11,14,15). Çalışmalarda halsizliğin hem sık hem de yaşam kalitesi üzerinde en kötü etki yaratan semptom olduğu anlaşılmıştır (14,15). Prevalansı ileri evre kanser hastalarında %36-73 arasında değişmekte, hatta bazı çalışmalarda yaşamın son dönemlerinde %90 oranında görülmektedir (18,19). Yaşam beklenti süresi kısa olan hastaların çoğunda prognostik önemini kaybetmesine karşılık, yaşam kalitesini kötü etkilemesi bakımından yönetimi önemlidir.

Günümüzde "Halsizlik niçin kanser hastalarında tanı ve tedaviyi takiben aylar, hatta yıllarca devam ediyor", "Hangi tedavi yaklaşımları halsizliğin azaltılmasında veya önlenmesinde etkilidir" veya "Tedavi edilmesi kanser hastalarında prognozu değiştirebilecek mi" gibi sorular henüz araştırma aşamasındadır. Kanser hastalarında halsizlik yönetiminde altın standart haline gelmiş bir tedavi yaklaşımı yoktur

ama etiyojisine yönelik tedavi yaklaşımları etkilidir. Fiziksel aktivite, bazı zihin-be-den terapileri, psikososyal yaklaşımlar ve farmakolojik tedaviler, etkililiği çalışmalarla kanıtlanmış yöntemlerdir (17). Kansere hastalarında yaşam sonu halsizlik semptomu ve başa çıkma stratejilerinin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışma sonuçlarında, hastalık evresi, hastanede yatış süreleri etkili bulunmazken, umutsuzluk/çaresizlik ve kadereci yaklaşım ile halsizlik arasında pozitif korelasyon, mücadeleci ruh stratejisi ile de negatif korelasyon saptanmıştır (20). Halsizlik tedavisinde hasta ailesinin rolü ve kişinin kendi davranış özellikleri de önemlidir. Cinsiyet, yaşa özgü farklılıklar ve aile içindeki sosyal roller de etkili bulunmuştur.

Ağrı ve dispne akciğer kanseri hastalarında yaşamın son dönemlerinde başa çıkılması gereken diğer önemli semptomlardır (4-8). Dispne son dönem kanser hastalarında en fazla ölüm duygusunu yaşatan ve anksiyeteye neden olan semptomdur. Dispne tedavisi nedene yönelik yapılmalı, yaşamın son dönemindeki akciğer kanseri hastalarında da sadece semptomatik tedavi uygulanmalıdır (21). Yapılan çalışmalar, her iki semptom için de kanıt düzeyi yüksek olan tek farmakolojik tedavi seçeneğinin opioidler olduğunu ortaya koymuştur (22,23). Kognitif ve davranış terapileri kombine tedaviler içinde yer alsada, opioid analjeziklerin yerini tutamamaktadır. Miura ve arkadaşlarının çalışmasında, yaşamın son bir haftasındaki ve ölümden bir gün önceki morfin dozlarına bakıldığında, yaşamın sonundan bir gün önce dozların arttığı ve özellikle genç yaş faktörünün (<65 yaş) bunda önemli olduğu saptanmıştır. Opioidlerin artırılma nedeninin son yedi gün içinde ağrıdan çok dispneye bağlı olduğu ve diğer kanserlere göre akciğer kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Opioidler yüksek karbondioksit düzeylerine santral yanıtı azaltarak solunum çabasını ve hızını azaltır, limbik sistem üzerinden hastayı rahatlatarak dispneye emosyonel yanıtı önler. Bu amaçla hızlı etkili opioidlerin seçilmesi, dispne tedavisinde uygundur. Dispnenin farmakolojik tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar anksiyolitikler ve furosemiddir. 2012 yılında yayınlanmış metaanaliz ve sistematik derleme sonuçlarında benzodiazepinlerin rolü net değildir, furosemidin ise yararı gösterilememiştir (24). Nazal oksijen tedavisi son dönem kanser hastalarında dispne ve hipoksemi tedavisinde oldukça fazla kullanılır. Özellikle yaşam sonu akciğer kanseri hastalarında çok sık uygulanan oksijen tedavisi, solunum işini ve karbondioksit düzeyini artırabileceğinden, ayrıca ağız kuruluğu yapabileceğinden, endikasyonu hipoksemiyle sınırlı olmalıdır. Çeşitli çalışmalarda, kan oksijen düzeyi düşük değilse yararı veya oda havasına göre bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır (25,26). Kortikosteroidler, bronkodilatör, antiödem ve antienflamatuar etkileriyle semptom palyasyonu için kullanılan diğer ajanlardır (27,28). Akciğer kanseri son dönem dispne tedavisinde, hava yolu obstrüksiyonunda, interstisyel hastalıklarda ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında etkilidirler. Kansere bağlı halsizlik semptomunun palyasyonu için de kullanıldığı randomize bir klinik çalışmada yararlı etkileri olduğu

belirtilmiştir (29). Son dönem hastalarda sık rastlanılan onkolojik acillerden barsak obstrüksiyonları, dispne, vena kava süperior sendromu ve spinal kord tutulumlarına bağlı durumlarda semptom palyasyonu için etkili tedavi ajanlarındandır. Kanser hastalarında kortikosteroidlerin yukarıda belirtilen bazı tedavi etkilerinin ortaya çıkması için belli bir süre kullanılmaları gerekmektedir. Ne var ki uzun dönem, yüksek doz kullanımları, yan etkileri nedeniyle kısıtlıdır.

Farmakolojik tedavileri veya doz artışlarını yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalarda farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri, tek başına veya kombine olarak önerilmektedir (30). 2008 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde de, farmakolojik olmayan yöntemlerin, dispnesi olan son dönem hastalarda yaşam kalitesini düzelttiği yönünde, kanıt düzeyi yüksek olan çalışmalar yer almaktadır (31). Enerji koruma yöntemleri, solunum egzersizleri, solunum kaslarını güçlendirme, soğuk hava üfleyen fanlar, relaksasyon, açık-temiz hava, manevi danışmanlık gibi kolay uygulanabilir, ulaşılabılır ve ucuz yöntemler de son dönem hastaların dispne tedavisinde kullanılması gereken yöntemlerdir.

Akciğer kanseri hastalarında yaşam sonu bakımı, palyatif bakımın en yoğun rol aldığı önemli bir kısımdır. Bu dönemde hedef, başta hasta olmak üzere hasta yakınlarının da yaşam kalitesini en iyi düzeyde tutmak olmalıdır. Ortadoğu ülkelerinde kanser hastalarında palyatif bakım ihtiyaçlarının değerlendirmesinin amaçlandığı geniş katımlı bir anket çalışması yapılmıştır (32). Sonuçlarında ağrı kontrolünde farklı yönlerden eksiklikler, palyatif bakım servislerinin yetersizliği, ileriye yönelik planların konuşulmasındaki sıkıntılar ve palyatif bakım konusunda yetişmiş, deneyimli sağlık çalışanlarının eksikliği ile hem toplum hem de sağlık çalışanlarında farkındalık azlığı, ortaya çıkan sorunlar olmuştur. Sadece akciğer kanseri değil tüm kanser tanılarını için yaşam sonu planları konusunda doğru bilgilendirme, iyi semptom kontrolü ve rehabilitasyon ile yükü azaltma, bu dönemin hem sağlık çalışanları hem de hasta/hasta yakınları açısından daha huzurlu ve konforlu geçirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014 Jan-Feb;64(1): 9-29.
2. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880-87.
3. Kuebler KK, Lynn J, VonRohen J. Perspectives in Palliative Care. *Semin OncolNurs* 2005; 21(1): 2-10.
4. Ford Dee W, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143(5) (suppl):498-512.

5. Matsunuma R, Tanbo Y, Asai N, et al. Prognostic factors in patients with terminal stage lung cancer. *J Palliat Med* 2014; 17(2): 189-94.
6. Cooley ME, Short TH, Moriarty HJ. Symptom prevalence, distress, and change over time in adults receiving treatment for lung cancer. *Psychooncology* 2003; 12:694-708.
7. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *J Pain Symptom Manage* 2000;19: 137-53.
8. Oh E. Symptom experience in Korean Adults with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2004;28: 133-9.
9. Gift AG, Jablonski A, Stommel M, Given CW. Symptom clusters in elderly patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:202-12.
10. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, et al. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:417-23.
11. Fox SW, Lyon DE. Symptom clusters and quality of life in survivors of lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2006;33:931-6.
12. Gift AG, Stommel M, Jablonski A, Given W. A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer. *NursRes* 2003;52:393-400.
13. Hoffman AJ, Given BA, VonEye A, et al. Relationships among pain, fatigue, insomnia, and gender in persons with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:785-92.
14. Akin S, Can G, Aydinler A, et al. Quality of life, symptom experience and distress of lung cancer patients undergoing chemotherapy. *E J Oncol Nurs* 2010; 14(5): 400-9.
15. Homsj J, Walsh D, Rivera N, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: Patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 2006; Jan 10: 1-10.
16. Yavuzşen T, Davis MP, Ranganathan VK, et al. Cancer related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage* 2009 Oct; 38(4):587-96.
17. Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(10):597-609.
18. Johnsen AT, Petersen MA, Pedersen L, et al. Do advanced cancer patients in Denmark receive the help they need? A nationally representative survey of the need related to 12 frequent symptoms/problems. *Psychooncology* 2013; 22:1724-30.
19. Kwon YC, Yun YH, Lee KH, et al. Symptoms in the lives of terminal cancer patients: Which is the most important? *Oncology* 2006; 71:69-76.
20. Modlinska A, Kowalik B, Buss T, et al. Strategy of coping with end-stage disease and cancer-related fatigue in terminally ill patients. *Am J Hospice Palliat Med* 2014; 31(7):771-6.
21. Klein C, Lang U, Bülki J, et al. Pain management and system oriented drug therapy in palliative care. *Breast Care* 2011; 6: 27-34.
22. Miura T, Matsumoto Y, Motonaga S, et al. Dyspnea, relative youth and low daily doses of opioids predict increased opioid dosage in the last week of a terminal cancer patient's life. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Nov;44(11):1082-7.
23. Oiwa T. Home palliative care-analysis of 553 terminal cancer cases. *Jpn J Lung Cancer* 2009;49:339-48.
24. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2012; 51:996-1008.
25. LeBlanc TW, Abernethy AP. Building the palliative care evidence base: Lessons from a randomized controlled trial of oxygen vs room air for refractory dyspnea. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(7):989-992.
26. Tjep B, Carter R, Zachariah F, et al. Oxygen for end-of-life lung cancer care: managing dyspnea and hypoxemia. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7(5): 479-90.

27. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:751–754.
28. DellaCuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methyl prednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: A placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1817-21.
29. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J* 2013; 31:3076-82.
30. Lok CW. Management of breathlessness in patients with advanced cancer: A narrative review. *Am J Hosp Palliat Med* 2014; October 15 [Epub ahead of print]
31. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Nonpharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database SystRev* 2008;(2):CD005623.
32. Silbermann M, Fink RM, Min SJ, et al. Evaluating palliative care needs in middle eastern countries. *J PalliatMed* 2014;Oct 10 [Epub ahead of print]

Çalışanlarda Tükenmişlik Sendromu

Vedat IŞIKHAN

“Bir güçlkle karşılaştığınızda kendinize bir kaçış yolu değil bir çıkış yolu arayın”

D. L. Weatherford

Giriş

Günümüzde, gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerini planlama, sunma ve geliştirme süreçlerinde üzerinde durulan en önemli konu sağlık alanındaki insan gücüdür. Bu insan gücüne verilen önem, 1970’li yıllardan bu yana stres, iş stresi, iş doyumu, tükenmişlik, mesleki bıkkınlık, personel devir hızı, işgünü kaybı, yabancılaşma ve işten uzaklaşma gibi konularda yapılan çalışma sayısının artışıyla da anlaşılabilir. Sağlık bakım personeliyle *[sağlık bakım personeli, bu yazıda doktor ve hemşireleri ifade etmektedir]* gerçekleştirilen birçok araştırmanın sonucu, sağlık sektörünün kalitesiyle ilgilenenlerin, araştırmacıların, uzmanların, hastane yöneticilerinin ve politika yapımcıların çalışmalarına yol gösterici olmuştur. Etkili ve verimli bir sağlık hizmeti sunmanın en önemli gereklerinden biri, sağlık bakım personelinin yaşamakta olduğu psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunların çözülmesidir, çünkü bu kişilerin, hizmet verdikleri insanların yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir etkisi vardır. Söz konusu hedefe ancak bilimsel yaklaşımla ve çalışmalardan elde edilecek verilerle ulaşmak mümkündür (1).

Sağlık bakım personelinin yaşadığı stresin yeni boyutu olan tükenmişlik, birçok ülkede refah düzeyinin düşmesi ve sağlık bakım harcamalarının kısıtlanması nedeniyle ortaya çıkmıştır. İş yoğunluğu, ücret düşüklüğü, hasta sayısındaki artış ve olumsuz

çalışma koşulları nedeniyle hastanelerde bakım verenler çaresizlik yaşamaktadır. Bu yüzden, sağlık bakım personelini güçlendirmek ve çalışma gücünü artırmak, dünyanın birçok yerinde, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde temel bir sorun olarak gündeme gelmektedir. İş doyumunu artırmayı amaçlayan her strateji, tükenmişliğin yüksek bedellerini azaltmaya ve hasta bakım kalitesini yükseltmeye yardımcı olacaktır.

Hastaneler gibi devasa örgütlerde hastaların taleplerini karşılamaya çalışan farklı meslek gruplarından kişilerde, gün boyu yoğun bir gerilim altında çalışıyor olmalarına karşılık, tükenmişlik ve sağlık riskleri hâlâ önem verilmeyen konular arasındadır. Tükenmişlik, insanlarla yoğun ilişki gerektiren mesleklerde çalışanları tehdit eden bir sendromdur; baş edilemeyen stresin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Fiziksel ve psikolojik iç kaynakların, tutku haline gelmiş başarıma arzusu yüzünden çok çalışma nedeniyle bitip tükenmesidir. Erken tanı konulup mücadele teknikleri uygulamaya konulmazsa, kişinin psikolojik, sosyal ve fiziksel hayatında zararlı, hatta yıkıcı etkiler yaratabilir. Bu durum, çalışanlar kadar ilgili kurumları ve örgütleri de olumsuz etkileyebilir. Dolayısıyla stres, iş doyum ve performans ile yakın ilişkisi nedeniyle tükenmişlik sendromu, insanların verimli ve etkili çalışmalarını sağlayacak ortamları hazırlamakla sorumlu yöneticiler için de önemli hale gelmiştir. Tükenmişliğin kısa dönemde sağlık riski taşıdığı bilinmektedir ama uzun dönemli sonuçları nadiren araştırılmaktadır. Günümüzde sağlık personelini mevcut işinde tutmak, korumak ve geliştirmek önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır (1).

Bugün sağlık sektöründe çalışanlar, çalışma ortamlarındaki hastaların sürekli acı çekmesi, hastaların ölmesi, hasta ve hasta yakınlarıyla ilgili sorunlar, hasta yoğunluğu, personel yetersizliği, ücret yetersizliği, kişilerarası çatışmalar, sürtüşmeler, rol çatışması, rol belirsizliği, ast-üst çatışmaları ve kurumlarda kariyer gelişiminin olmaması gibi tükenmişliğe yol açan çeşitli faktörlerle karşı karşıyadır. Çalışanın, yaşadığı bu tükenmişliğin etkilerini en aza indirmesi, onunla mücadele edebilmesi ve belki de tükenmişliği yönetebilmesi için, kendisinde bu durumu yaratan faktörleri bilmesi ve tanımlayabilmesi büyük önem taşımaktadır.

Sağlık bakım personelinin tükenmişlik yaşamasına neden olan faktörlerin önlenmesi gerekir, çünkü yaşandıktan sonra bu sendromun azaltılması ya da yok edilmesi önlenmesinden daha güç ve pahalıdır. Sistemde ortaya çıkan sorunlar, sağlık bakım personelinin işlerinde yeterli doyum ve hastalarına yeterli ya da etkili hizmeti sağlayamamalarına neden olacaktır. Bu durum, ülke için de ekonomik kayıplar yaratabilir. Örneğin tükenmişlik ve stres nedeniyle sağlığını yitiren, bu yüzden işine gidemeyen sağlık bakım personelinin ülke ekonomisi için yaratmış olduğu işgücü kaybı önemlidir. İşine devam edemeyen personelin iş yükünü bir başka çalışan yüklenecek ve uzun vadede zaten personel sıkıntısının üst düzeyde olduğu hastanelerde çalışanların daha fazla yıpranmasına yol açacaktır. ABD’de ve birçok başka gelişmiş ülkede stres ve tükenmişlikten kaynaklanan bu işgücü kaybının ülke ekonomisine milyon-

larca dolara mal olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Söz konusu personelin hastaneye yatmasıyla ortaya çıkan giderler de düşünüldüğünde, sosyal güvenlik harcamalarındaki rakamların daha da artacağı açıktır.

Hastane kliniklerinin çoğunda hastalar ile çalışanlar sürekli olarak birbiriyle etkileşim halindedir. Çoğu hasta ve hasta yakını, yaşadığı stresi, anksiyeteyi ve depresyonu sağlık bakım personeline yansıtılabilmektedir. Bu ortamlarda tükenmişliğin, personelin başa çıkma becerisi ile işyeri talepleri arasındaki dengesizlikten ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastayla etkileşim, özellikle de ölümle başa çıkma gereksinimi, bu personel için majör bir stresördür. Çalışanlar, ya bu stresörlerle birikimleri ve kişisel özellikleriyle baş edecek ya da baş edemeyip acı çekecektir. Hastalarla ilişkilerin kişiselleştirilmesi durumunda ise sağlık bakım personeli yoğun tükenmişlik yaşayacaktır (1).

Sağlık bakım personeline stres ve tükenmişlik gibi durumlar daha iyi anlaşılırdıkça, daha özele indirgendikçe (doktor ve hemşirelere odaklı grup çalışmalarının yapılması) daha geniş gruplara dayalı müdahaleler yapılabilir. Hastalara sunulan bakım ve hizmetin kalitesinin artırılması ancak çalışanların ihtiyaç ve beklentilerinin karşılanmasıyla olanaklıdır. Personelin yaşadığı sorunların en aza indirilmesi ve ihtiyaçları giderecek mekanizmaların oluşturulmasıyla hastalara daha kaliteli hizmet sunulabilecektir. Tersi durumda ise bireysel düzeyde doyumsuzluk, işten uzaklaşma, tükenmişlik, monotonluk ve bezginlik yoğun olarak yaşanırken, örgütsel düzeyde işlevsiz, etkisiz ve kalitesiz bir hizmetle karşı karşıya kalınır.

Tükenmişliğin, sağlık alanının genel özelliği ya da doğasında olan bir olgu olduğu da kabul edilmelidir. Yaşanan bazı tükenmişlik faktörleri, sağlık bakım personeline fırsatlar yaratılarak ya da iş çevresinin özellikleri (rotasyon, iş değiştirme, ödüllendirme, takdir, hasta sayısını sınırlamak vb.) değiştirilerek azaltılabilir. Kuşkusuz kliniklerde, destekleyici çabalara rağmen hastaların ölmesi ya da acı çekmesi gibi tükenmişlik nedeni olan bazı durumlar kaçınılmazdır. Ancak tükenmişliğe gösterilen tepkiler ve sonuçlar değiştirilebilir. Sağlık bakım personelinin gereksinim duyduğu destek türü belirlenerek, personelin yaşadığı tükenmişlik ile tepkileri ve sonuçları anlaşılabilir. Bütün tükenmişlik araştırmalarında olduğu gibi bu değerlendirmeler bize personelin yaşadığı tükenmişliğin yapısıyla ilgili ipuçları verecektir. Bunlar sağlık bakım hizmetlerini sunan "personelin refah ve mutluluğu" için yapılacak yatırımlar için önemli bulgulardır (1).

Aşağıdaki bölümde *çalışanlarda tükenmişlik sendromu*, bu sendromun incelenmesinin gereği, tükenmişliğin çeşitli tanımları, tükenmişliğin oluşum aşamaları, tükenmişliğe neden olan faktörler, tükenmişliğin belirtileri ile sonuçları, Medscape'in göğüs hastalıkları uzmanlarının tükenmişliğine yönelik yaptığı araştırma sonuçları ve tükenmişliği önlemeye yönelik yapılabilecek çalışmalar şeklinde incelenmektedir.

Tükenmişlik Sendromunun İncelenmesinin Gereği

Günümüzde doktorlar, hemşireler, sosyal hizmet uzmanları (SHU), diş doktorları, onkoloji ve AIDS alanında hizmet sunan sağlık bakım personeli, acil servis çalışanları, ruh sağlığı çalışanları, konuşma ile dil patoloğları ve diğer sağlık bakım personeli risk altındadır. Bu duygusal kayganlığı erken önlemek için, hizmeti sunan ile müracaatçı (kuruluşun hizmetinden yararlanan kişi ya da gruplar; örneğin hastalar, öğrenciler, müşteriler vb.) ilişkisinin kişiselleştirilmesinin önlenmesi gerekir. Tükenmişliğin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için işin çalışanlar tarafından kontrolünün gittikçe artması, grup görüşmeleri yapılması, bireyin değerinin daha iyi anlaşılması, iş saatlerinin esnekleştirilmesi ve çalışanlara yardım programlarına ulaşılabilirlik ile uygun aktivitelerin yer aldığı paralel çabalara gerek vardır. Tükenmişlik, farkındalığın artması ve tanımlandığında tedavi edilmesi gereken bir meslek hastalığıdır (2).

Daha önce yapılmış araştırmalar (3), çalışma hayatlarında düşük kontrol ve yüksek taleple karşı karşıya olan çalışanların çok fazla stres altında kaldığını göstermiştir. Bu çevre "kaçışın olmadığı" bezginlikler, iş kuralları ve hastalar tarafından yaratılan strese ilgili kişisel duyguların hakim olduğu koşulları içermektedir.

Sağlık bakımı ile ilgili mesleklerin yanı sıra öğretmenler ve hemşireler üzerinde de birçok araştırma yapılmıştır. Cherniss ABD'de hemşirelik mesleğinde tükenmişlik nedeniyle yüksek oranda iş değiştirmenin yaşandığını belirlemiştir (4).

Meslekler arasında duygusal talep düzeyleri bakımından farklılıklar vardır. Özellikle ölümcül hastalığı bulunan olgulara bakım, yüksek düzeyde duygusal talepleri de beraberinde getirmektedir. Bu tür bakım sağlayanların "hayat kurtaran" tedavi sağlamanın yanında bilgi, güven ve duygusal destek verme gibi görevleri olduğu düşünülür. Hasta, hasta yakını ve bakım veren arasındaki ilişkilerin yakınlığı personelde önem ve başarı duygusu uyandırır da, bunların yoğunluğu bakım sağlayanlar üzerinde ağır bir yük de yaratabilmekte, duygusal tükenmeye neden olabilmektedir (5-7).

Pek çok araştırmada, çeşitli koşullarda çalışan doktor, hemşire ve diğer sağlık bakım personeline yüksek miktarda psikolojik sıkıntı olduğu saptanmıştır (8-10). İngiltere'de yayınlanan bir raporda, sağlık hizmeti sunan personelin %10-25'inin bu sıkıntıyı yaşadığı ve diğer mesleklerle karşılaştırıldığında bu oranın daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Artan psikolojik stresin, ağır iş yükü ile onun ev yaşantısına etkisi, iş baskısı, hasta ile hasta yakınlarının şikâyetleri, şiddet görme riski, zayıf yönetim biçimi, yetersiz kaynaklar, yetersiz eğitim, işte kontrol eksikliği, karar alma sürecine az katılım, düşük iş doyumu ve taciz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (11).

Stres ve tükenmişliğin devam etmekte ve tırmanmakta olan durumlar olduğu görülmektedir. İkisi de, personel alımı ve korunması ve bakım kalitesi üzerinde zarar verici etkilere sahiptir ve en önemlisi, çok ciddi insani bedeller barındırmaktadır. Onkoloji ve palyatif bakım gibi kliniklerin daha fazla risk yaratıp yaratmadığı tartışilabi-

lır. Ancak alışmalar karmaşık fiziksel, psikolojik ve manevi ihtiyaçları olan insanlara bakım vermenin personelin stres düzeyini yükselttiğini göstermiştir. Hemşirelerin, kişisel ve mesleki hayatlarının getirdiği zorlukları yönetmek ve bunların üstesinden gelmek için daha fazla desteğe gereksinim duydukları kabul edilmelidir.

Tükenmişliğin eşitli Tanımları

Literatürde “tükenmişlik” kavramının yaklaşık 40-45 yıl önce tanımlandığı görülmektedir (5, 12). Bununla beraber kavramın nispeten yakın zamanda hemşireliğe girişi, ironik şekilde bir bireyin nihai olarak tükenmişliğe ulaşmadan önce içinden geçtiği, gözle görülmez süreci yansıtmaktadır, nk “durum kademe kademe ilerlemekte ve ilgili kişi uzun bir süre durumunun farkına varmamaktadır” (6). Maslach ve arkadaşları (13) tükenmişlik için, “*insanlarla çalışan kişiler arasında gelişebilecek duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı noksanlığı sendromudur*” diyerek, kamu hizmeti işine kısmen gönderme yapmışlardır.

Tükenmişliğin uzun süre stres yaşayan kişiler için önemli bir risk olduğu kabul edilmiştir. Ne var ki, ülkemizde amacı sağlık bakım personelinin refahını korumak ve geliştirmek olan başarılı, düzenli ve adil bir altyapı ve projelerin olmadığı görülmektedir. Tükenmişlik, “diğer insanlarla, özellikle de sorun yaşadıklarında veya zgn olduklarında, aşırı derecede ilgilenmekten kaynaklanan, kronik duygusal gerginliğe verilen bir tepki” (13) olduğu için, bu meslek grubu tükenmişlik konusunda dikkate değer bir risk taşımaktadır (5). Bu kavram, “*sıkıntıyla birlikte bir azalmış etkililik ve motivasyon duygusu olan tükenmeden ve işte işlevsiz tutum ve davranışlardan*” olduğunu belirten Schaufeli ve Enzmann (6) tarafından en iyi şekilde tanımlanmıştır.

İşyerlerinin yeniden yapılanma, giderleri sınırlama stratejileri, azalan kaynaklar ve artan sorumluluklar gibi sosyal çevresel faktörleri de oldukça streslidir. Bunlar, tükenmişlik yaşayan hemşirelerin mesleği bırakmasına neden olmaktadır. Bakım mesleği uzun zaman zorlayıcı durumlarda çalışacak oldukça motive olmuş bireyleri kendine çekmek ister. Hemşirelerin insancıl, şefkatli, kültürel olarak hassas, yeterli ve etik bakım yapmaları beklenir. Ancak hemşireler azalan kaynakların ve artan sorumlulukların yer aldığı bir ortamda verimli ve etkili olmaya çalışmaktadır. Yüksek kalitede hasta bakımı sağlama ile çevresel streslerle başa çıkma arasındaki çatışma, “tükenmişlik” olarak adlandırılan sendroma yol açar. Maslach ve Leiter (14) tükenmişliği “insanların ne olduğu ile ne yapmak zorunda olduğu arasındaki uyumsuzluk indeksi” olarak tanımlamışlardır. Tükenmişlik değerler, onur, ruh ve isteklerde meydana gelen bir erozyonu (insan ruhunun erozyona uğramasını) temsil etmektedir. Maslach ve Leiter (14) tükenmişlik nedenlerini işyerinin sosyal ortamına bağlamakta ve altı belirli tükenmişlik kaynağından söz etmektedir. Bunlar aşırı iş yükü, kontrol

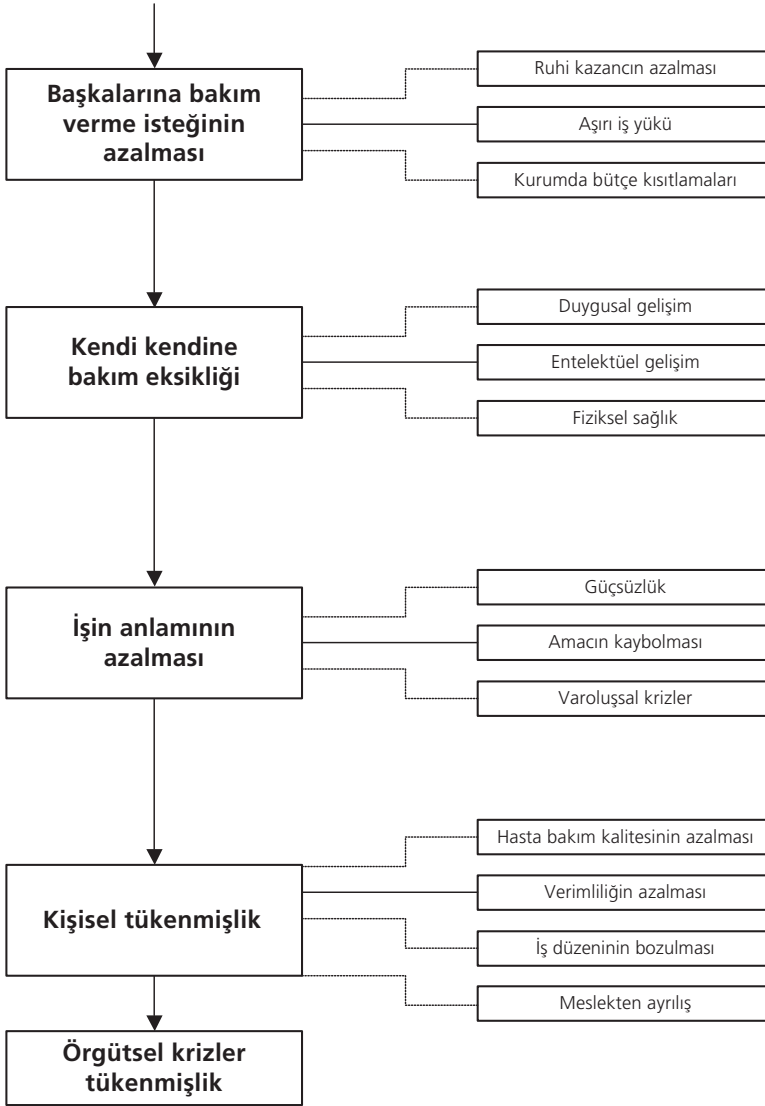
eksikliği, yetersiz ödüllendirilme, adaletsizlik, toplumun bozulması ve değer çatışmasıdır. Son otuz yılda birkaç araştırmacı, tükenmişliğin müracaatçılara karşı olumsuz tutumlar, azalan iş performansı, azalan kişisel yaşam kalitesi, azalan örgütsel bağlılık, suç ve depresyonla sonuçlanabileceğini göstermiştir.

Sağlık bakım personelinin tükenmişliği, mesleki yaşamlarındaki uzun süreli stres döneminden kaynaklanan psikolojik durumu tanımlamak için kullanılmaktadır. İlk başlarda, ıstırap çeken insanlarla temastan doğan bir sendrom olarak kavramlaştırılan tükenmişliğin, stresli iş ortamından ayrılmayı düşünen personelle ilişkili olduğu saptanmıştır. Onkoloji doktorları, hemşireleri ve diğer doktorlar arasındaki tükenmişlik ve psikolojik sıkıntının sıklığını ölçmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (15,16).

Skovholt (17) tükenmişliği ikiye ayırarak, bunları anlam tükenmişliği (meaning burnout) ve bakım tükenmişliği (caring burnout) olarak adlandırmaktadır. Skovholt, bakım alanında çalışan kişilerin başkalarına yardım etmeden ruhi kazanç elde ettiklerini ve işlerinin anlamı yok olduğunda varoluşsal krizlerin gelişebileceğini, bunun da anlam tükenmişliği ile sonuçlanacağını belirtmiştir. Anlam tükenmişliği döngüsü **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Sağlık bakım personeli ruhi kazancın azalması, aşırı iş yükü ve başkalarına bakım verme isteklerini azaltan bütçe kısıtlamaları gibi çevresel faktörlere de tepki vermektedir. Duygusal gelişim, entelektüel deneyim alanlarında kendi kendine bakım noksanlığı, güçsüzlüğün ardından gelen fiziksel sağlık, amaç kaybı ve varoluşsal krizler işin anlamını azaltmaktadır. Hasta bakım kalitesinin ve verimliliğin azalması, iş düzeninin bozulması, bir meslek olarak doktorluğun ya da hemşireliğin terk edilmesi ve hızlandırıcı örgütsel krizlerle birlikte kişisel tükenmişlik ortaya çıkmaktadır.

Bakım tükenmişliği, kişinin "empatik ilgi→aktif katılım→ayrılık" şeklindeki bakım döngüsünden ilgisini kesmesi olarak nitelendirilir. Bu süreçler, tükenmeye ve negatif enerjiye neden olur ve tükenmişlikle sonuçlanır. Birçok ülkede bildirilen artan personel yetersizliği ve iş doyumsuzluğu tükenmişlik faktörleriyle birleşince tükenmişlikten kaynaklanan masrafları önlemek için araştırmacıların ve uygulayıcıların etkili örgütsel müdahaleler tasarlama konusuna ilgilerinin artmasına neden olmuştur.

Stres tepkileri (ya da gerginlikleri) fiziksel, davranışsal ve psikolojik olmak üzere değişik yollardan ortaya çıkabilir. Bu stres tepkilerinin yoğunluklarında da farklılıklar olabilir. Bazen stres yaratıcı durumların negatif etkisi, eğlence ve dinlenme gibi yöntemlerle kolayca yok edilebilir. Ancak stres dolu uyarıcılara uzun süre maruz kalma durumunda birey, stresin psikolojik etkilerini azaltmada yetersiz kalabilir. Bu da sonuçta fiziksel hastalıklara (örn. koroner kalp hastalıkları) ya da psikolojik şikâyetlerin (13,6) artmasına neden olabilir (18). Tükenmişlik kronik iş stresine verilen tepki olarak değerlendirilebilir. Her ne kadar tükenmişlik bütün mesleklerde görülsede, insan hizmetleri sağlayanlar arasında daha yaygın olduğunu son çalışmalar göstermiştir (6). Burada tükenme üç boyutta ortaya çıkmaktadır (5): Personel, hastalar ve yakınları ile



Şekil 1: Tükenmişliğin Anlam Döngüsü (17)

ilişkilerdeki yüksek duygusal talepler sonucu duygusal tükenme hisseder. Tükenmeyle baş edebilmek için zaman içinde çalışan işine ilgisini azaltarak kendisini korumaya çalışır. Hastalara karşı bu ilgisiz tutum duyarsızlaşma olarak adlandırılır. Sonuç olarak çalışanlar yeterli performans sağlayamaz, bakımlarının kalitesi zayıflar. Bu da personelin kişisel başarı ya da mesleki yarar duygularında azalmaya neden olur.

Tükenmişlik, “diğer insanlarla çalışanların (yalnızca yardım mesleklerinde değil) kendilerini meslektaşları, süpervayzırları ve müracaatçılarından daha fazla işin içine katması sonucu ortaya çıkan akıl ve zihin durumu” olarak tanımlanabilir. Mesleklerin çoğunda “tükenmişlik” ve “stres” kavramları birbirleri yerine kullanılır ama bir farklılık olduğunu ileri sürenler de vardır. Örneğin Ficklin (3) tükenmişliği, çok sık olarak hoşnutsuzluk, monotonluk, stres, düşük moral ve anksiyete vb. ile ifade etmektedir. Pines ve arkadaşları (19) ise tükenmişliği depresyon gibi klinik bir durum olarak değil, sosyal bir fenomen olarak tanımlamaktadır.

Tükenmişlik, insanlarla yoğun ilişki gerektiren mesleklerde çalışanları tehdit eden bir sendromdur (20,21). Tükenmişlik fenomeni yerine, *iş ortamında yaratıcılığın yok olması, iş stresi, bıkkınlık, hoşnutsuzluk, düşük moral, monotonluk, aşırı çalışma sendromu* (22) ve *yılgınlık* kavramları kullanılabilir (23). Edelwich ve Brodsky (24) tükenmişliği, “yardım edici mesleklerdeki insanların çalışma koşullarının bir sonucu olarak, idealizm, enerji ve amaçlarının azalma süreci” olarak tanımlamıştır. Tükenmişlik ile ilgili belirtiler; işten geri çekilme, kızgınlık, baş ağrısı, bel ağrısı, sık üşütme, uyku düzensizlikleri, kas ağrıları, hipertansiyon gibi fiziksel belirtiler veya yorgunluk duygusu olup her meslekte görülebilir (4,25).

Tükenmişlik hakkındaki en özetleyici tanım ise Shiron (26) tarafından yapılmıştır. Shiron geçmiş araştırmalardan çıkarılacak başlıca sonucun, tükenmişliğin ana temasının “*kişinin enerji kaynaklarının bitmesi durumu*” olduğunu belirtmiştir (26). Sonuç olarak, tükenme kavramı önemli bir anlam içermektedir. Gerçekten de bu duygu, odağı insan olan yoğun iş hayatına sahip kişileri birinci derecede tehdit etmektedir (27). Bu duruma yakalananlar kendilerini yeni bir güne başlayacak enerjiden yoksun hissederler. Duygusal kaynakları tamamen tükenmiştir. Tekrar doldurmak için kaynak bulamamaktadırlar. Esas olarak, tükenmişlik işyeri, ev, sosyal ve politikadaki hoşnutsuzluğu yansıtır. Tükenmişlik, işimizi veya yaşam tarzımızı değiştirmek için bizi zorlar, diğer yönden ölme isteğini de tetikler (28).

“Tükenmişlik” literatürde çok tartışılan ama çok az anlaşılan bir fenomendir. Bu konu üzerindeki literatürün gelişimi bitmez tükenmez gibi görünmektedir. Literatürde tartışıldığı şekliyle tükenmişlik, çalışanlara ve yöneticilere iyileştirici çözümler türünden eylemler oluşturmaları için yeterli ipuçları verebilmektedir.

Tükenmişliğin Oluşum Aşamaları

Maslach ve Jackson (13) tarafından, 1986 yılında yayınlanan “Maslach Tükenmişlik Ölçeği El Kitabı”nda, tükenme kavramının duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı noksanlığı olarak üç alt boyutu olduğu belirtilmiştir. *Duygusal tükenmişlik* kavramı, bireyin duygusal kaynaklarının tükenmesini ve enerjisinin azalmasını

tanımlamaktadır. *Duyarsızlaşma*, çalışan hizmet verdiği kişilere karşı takındığı negatif, gayri ciddi tavır ve duyguları ifade etmektedir. *Kişisel başarı noksanlığı* ise kişinin kendini olumsuz değerlendirme eğilimi ve mesleğinde kendini yeterli bulmama olarak tarif edilmektedir (13,29,30). Çalışanlar duygusal anlamda kendilerini işlerine verememekte, işlerinde başarısız oldukları düşüncesiyle tatminsizlik duymakta ve iş dışı faaliyetlere yönelmektedir.

Tükenme ciddi bireysel ve örgütsel sorunlara yol açmaktadır. Tükenmenin yalnızca iş koşullarına bağlı olarak gelişmediğine, mükemmeliyetçilik, ayrıntıcılık gibi obsesif kişilik özelliklerini taşıyanlarda amaç ve beklentilere erişememenin sonucunda da görüldüğüne ilişkin yayınlar vardır (31,32). Yapılan çalışmalar kişiler arası ilişkiler, motivasyon, aşırı iş yükü ve kişinin stresle başa çıkma becerisinin tükenmişlikle ilişkili olduğunu göstermektedir (30). Yoğun tükenme durumu bireyde psikosomatik bozukluklara, evlilik ile aile yaşantısında sorunlara, uykusuzluğa ve alkol ile madde kullanımına neden olabilmektedir. Örgütsel açıdan ise personelin işe geç gelmesi, erken ayrılması, işi bırakması, dinlenme raporları alması, işte yeniliklerin ve yapıcı eleştirilerin, üretkenliğin ve yaratıcı girişimlerin kısırlılığı gibi sorunlarla kendini göstermektedir (33).

Tükenmişlik konusunu gündeme getiren ilk araştırmacı olmamasına karşılık Maslach (5), araştırmalarında bu konu üzerinde en çok çalışan ve büyük katkılarda bulunan kişidir. Maslach yukarıda da ifade edildiği gibi, tükenmişlik kavramının gelişimini aşağıdaki üç alt boyutla açıklamaktadır (34):

“Duygusal Tükenme (Emotional Exhaustion)

Daha çok insanlarla yüz yüze, bire bir ilişkinin yoğun olduğu işlerde çalışanlarda ortaya çıkar. Kişinin yaşadığı aşırı psikolojik ve duygusal yüklenmeden kaynaklanır. Duygusal tükenme, tükenmişlik sendromunun başlangıcı ve merkezidir. Duygusal yönden yoğun çalışma temposu içinde bulunan kişi, kendisini zorlar ve diğer insanların duygusal talepleri altında ezilir. İşte, duygusal tükenme bu duruma bir tepki olarak ortaya çıkar.

Duyarsızlaşma (Desensitisation)

Duygusal tükenmeyi yaşayan kişi, diğer insanların sorunlarını çözmede kendini güçsüz ve yetersiz hisseder. Üzerindeki duygusal yükü hafifletmek için sürekli kaçış yolunu kullanır. İnsanlarla olan ilişkilerini, işin yapılabilmesi için gerekli olan minimum düzeye indirir. Bunlar duyarsızlaşmanın ilk belirtileridir. Duyarsızlaşma, insanların kendilerini diğerleriyle anlamlı ilişkiler kurmaktan kopardığı bir aşamadır. Bu sendroma yakalanmış kişi, diğerleriyle arasında bir ölçüde duygusal tampon oluşturur. Ancak tıpkı su ile yağ karışımında olduğu gibi, hem işi gereği insanlarla yoğun ilişki içinde olup hem de mesafe koymak kolay değildir. Genel-

de “başı dertte” olan kişi, insanlarla arasına mesafe koymayı tercih eden kişidir. Dolayısıyla başkalarının duygularına soğuk ve kayıtsız bir şekilde yaklaşır. Dozu gittikçe artan bu negatif reaksiyon çeşitli şekillerde ortaya çıkar. Kişi karşısındaki ne aşağılayıcı ve kaba davranabilir, onun taleplerini göz ardı edebilir veya gerekli yardım ve hizmeti sağlamada başarısız olabilir. Müracaatçılara, hastalara veya işi gereği karşılaştığı insanlara karşı duyarsızlaşır ve onlara sanki birer nesneymiş gibi davranır.

Kişisel Başarı Noksanlığı (Lack of Personal Accomplishment)

Başkaları hakkında geliştirdiği olumsuz düşünce tarzı, kişinin kendisi hakkında da negatif düşünmesine yol açar. Kişi, bu düşünce ve yanlış davranışları nedeniyle kendini suçlu hisseder. Kendisini, kimsenin sevmediğine, hastaları veya müracaatçılarıyla ilgilenmede yetersiz kaldığına dair bir duygu geliştirir. Kendisi hakkında “başarısız” hükmünü verir. İşte bu noktada tükenmişliğin üçüncü aşaması olan kişisel başarı noksanlığı ortaya çıkar. Bunun sonucunda kişi kendine olan saygısını kaybedebilir veya depresyona girebilir. Kişisel sorunlarını çözebilmek için uzmanlara başvurabilir. Bazıları işlerini değiştirir. İnsanlarla stres verici iletişim gerektiren işlerden uzak durur. Çalışanlar, harcadıkları çabanın karşılıksız kaldığını ve başarılarının değerlendirilmediğini algıladıklarında stres ve depresyon belirtileri göstermeye başlar. Faaliyetlerinin bir değişikliğe yol açmayacağına inandıklarında ise uğraşmayı bırakırlar (34).

Tükenmişlik bir süreçtir. Bu yüzden her dönem, farklı özelliklerine göre değerlendirilmeli ve incelenmelidir. Bu değerlendirmelerin birbirini izlemesi, erken tanı ve önleme çalışmalarında önemlidir. Baş edilemeyen stresin sonucunda ortaya çıkan tükenmişliğin oluşmasında bireysel etkenlerin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu bireysel faktörler gergin bir kişilik yapısı, A tipi kişilik özelliği, hayır diyememe, kontrolsüzlük, güçsüzlük duygusu, başarısızlık korkusu, sınır koyamama, kendi ihtiyaç ile isteklerine özen göstermeme, aşırı çalışma, ekonomik sorunlar, sosyal izolasyon ve kendi değerlerinden ödün verme olarak belirtilebilir (35).

Sadece iki insan arasındaki ilişkiyi incelemek, tükenmişliği anlamak açısından yetersiz kalacaktır. Bu ilişkinin bir kurum bünyesinde gerçekleştiğini unutmamak gerekir. Tükenmişlik riskinin yüksek olduğu işlerin ortak noktasının aşırı iş yükü olduğu gözlenmiştir (36). Çok sayıda hastanın çok sayıda talebiyle, çok az zamanda ilgilenmek, tükenmişliğe zemin hazırlamaktır. Hasta sayısının çokluğu hastanelerde çalışan doktorların yaşadığı en önemli stresördür. Kısıtlı olan zamanlarını hastaları arasında nasıl paylaşacağı konusu doktorlarda önemli gerginliklere yol açabilmektedir. Özetle tükenmişlik, iş ortamına özgü bir sendrom olup bireylerin iş stresine karşı oluşan tepkilerinde, işle ilgili tutum ve davranışlarında ortaya çıkan, olumsuz değişiklikler olarak tanımlanmaktadır.

Tükenmişliğe Neden Olan Faktörler

Her kurumda yapılan işe, kullanılan teknolojiye, çevresel koşullara, üyelerin eğitim ve deneyimlerine, kurum içi gruplaşmalara, çatışmalara, örgütün yarattığı iklime ve diğer özelliklere göre stres veya tükenmişlik faktörleri gelişir. Bu ortak nedenlere bağlı ortaya çıkan faktörler yanında, yalnızca belli kurumlara özgü ya da belirli işlerden kaynaklanan tükenmişlik durumları da vardır (37).

İş stresine neden olan bazı kurumsal faktörler tükenmişliğin yaşanmasına da katkıda bulunabilir. Bunlar şu şekilde belirtilebilir (38):

- *İşin Yapısından Kaynaklanan Faktörler*
- *Örgütsel Rolden Kaynaklanan Faktörler*
- *Kariyer Gelişiminden Kaynaklanan Faktörler*
- *İşteki İnsani İlişkilerden Kaynaklanan Faktörler*
- *Örgütsel Yapı ve İklimden Kaynaklanan Faktörler*
- *Örgüt Dışı Faktörler*

Girgin (39) doktor ve hemşirelerde tükenmişliğe neden olan faktörleri, çevresel ve kişisel faktörler olarak iki ana başlık altında toplamıştır. Bu faktörlerin kısaca incelenmesinde yarar bulunmaktadır:

Çevresel Nedenler

İş ortamı, iş yükü, iş ilişkileri ile rol karmaşası, mesleki kıdem, sosyal desteklerin azlığı, meslek tanımının açık bir biçimde yapılmamış olması, yönetimle ilgili sorunlar, ekonomik sorunlar, işyerinin fiziksel koşulları, ailesel ve toplumsal nedenler tükenmişliğin çevresel nedenleri olarak belirlenmiştir.

Diğer bütün meslek mensupları gibi, doktor ve hemşireler de mezun olduklarında ideallerine uygun iş ortamı beklentisi içindedir. Doktorlar ve hemşireler için bu, iyi düzenlenmiş bir hastane, sağlıklı fiziki çevre, kullanıma uygun yeterli araç-gereç, aynı dili konuşan bir ekip ile ekiple iyi iletişim içinde olma ve insan fizyolojisini zorlamayan çalışma saatleri gibi koşullar demektir. Doktorların ve hemşirelerin bu düzendeki bir ortamda işlerini sürdürebilmeleri, mesleği sevme, iş verimini yükseltme ve hizmeti beklenen düzeyde vermeyi de beraberinde getirebilir. Ancak uygulamada bu koşulların genellikle istenen düzeyde olmadığı söylenebilir. Bu tür yetersiz çevresel faktörler ve çalışma koşulları, doktorlar ve hemşirelerde farkında olunmayan ya da olunmayan bazı olumsuzluklar yaratmaktadır.

Kişisel Nedenler

Medeni durum, çocuk sayısı, yaş, çalışma yılı, motivasyon düzeyi, benlik saygısı, güç, engellemeye dayanıklılık düzeyi, işe aşırı düşkün olma, kişisel beklenti düzeyi ve to-

lerans düzeyi tükenmişliğin kişisel nedenleridir. Doktorlar ve hemşirelerin evlilik durumları (çocuk sayısının fazla olması, aile içi ilişkilerin bozuk nitelikte olması, bireyin eşinin çalışması, boşanmış ya da ayrılmış olması) tükenmişliğe yatkınlığı artırabilir.

Ayrıca, ulaşılması olanaksız hedeflere sahip olmak, zihinsel yorgunluk, bireyin kendisini aşırı güdülemeye çalışması, katı kurallar, her şeyi mükemmel yapma isteği, insanlarla sık sık karşı karşıya gelme ve zamanı gelmeden üst makamlara terfi etmek gibi faktörler de tükenmişliğe yol açmaktadır.

Hamann ve Gordon (40) tükenmişliğin soğuk algınlığı gibi olduğunu ifade etmişlerdir. Hemen hemen herkes soğuk algınlığı geçirebilir ama önemli olan soğuk algınlığının şiddeti ve süresidir.

Tükenmişliğin Belirtileri

Çalışanlar, zamanlarının büyük bir kısmını işyerinde geçirirler. Bu nedenle çalışma ortamında maruz kalınan stres, kişinin sağlığı üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Doktorluk, Uluslararası Çalışma Örgütü tarafından, çalışma ortamından kaynaklanan pek çok olumsuz faktörün etkisiyle yoğun iş yüküne sahip, stresli bir meslek olarak nitelendirilmektedir (41). Yapılan çalışmalar, tükenme ile karşılaşma riskinin doktorlar gibi insanlarla yüz yüze çalışılan mesleklerde diğer mesleklerle göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tıp eğitimi daha çok usta-çırak ilişkisi ile verilmektedir ve hiyerarşi, eğitimde önemli bir yer tutmaktadır. Bu hiyerarşik düzenin alt kısmında yer alan araştırma görevlisi doktorlar daha uzun çalışma saatleri, sık tutulan nöbetler, daha düşük ücretle çalışmak gibi nedenlerden dolayı diğer doktorlara göre daha fazla stres altındadır (41).

Tükenmişlik sendromunun fiziksel, duygusal ve zihinsel belirtileri olabilir. *Fiziksel tükenmişlik belirtileri* kronik yorgunluk, güçsüzlük, enerji kaybı, yıpranma, hastalıklara daha hassas olma, sık baş ağrıları, bulantı, kas krampları, bel ağrısı ve uyku bozuklukları gibi değişik sorun ve yakınmaları kapsar. *Duygusal tükenmişlik belirtileri* depresif duygulanım, desteksiz, güvensiz hissetme, ümitsizlik, evde gerilim ve tartışmaların artışı, kızgınlık, sabırsızlık ile huzursuzluk gibi negatif duygularda artış, nezaket, saygı ve arkadaşlık gibi pozitif duygularda azalmadan oluşmaktadır. *Zihinsel tükenmişlik belirtileri* ise doyumsuzluk ile kendine, işine ve genel olarak yaşama karşı negatif tutumları içerebilir. Sonuçta işi bırakma, ciddiye almama, ihmal etme gibi davranışlar görülebilir. Tükenmişlik sendromunun uzun dönemli etkileri de vardır. İş yaşamının erken dönemlerinde oluşan tükenmişlik sendromu, uzun dönemde sorun yaratmıyor gibi görünmekte ve sağlık bakım personeli bu sendromdan kurtulabilmektedir. Sağlık bakım personelinin görev ve sorumluluklarının açıkça belirtilmemiş olması, çalışanların farklı öğrenim düzeylerine sahip olmaları, bazı meslek

gruplarının vardiya sistemiyle çalışması, sağlık sektöründe altyapı ve yönetimle ilgili yetersizlikler, özlük hakları sorunları, uzun çalışma saatleri ve olumsuz çalışma koşulları, tükenmeye katkı yapan faktörler olarak dikkat çekmektedir (42,43,44).

Tükenmişliğin Dikkat Çekici Etkileri

İş çevresinde yaşanan tükenmişliğin yaygın belirtileri arasında genel verimsizlikte artış, personelin toplantılara geç gelmesi, mazeretsiz gelmemede artış, yüksek personel devir hızı (high staff turnover), moral ve iş doyumunun düşmesi sayılabilir. Duygusal olarak insanlar kronik ve aşırı yorgunluk, kızgınlık, sabırsızlık, motive olma ile iş bitirme zorluğu, depresyon, duygusal ile ruhsal tükenme ve işlerin üstesinden gelememe duygusu hissederler. Diğer belirtiler baş, sırt ve mide ağrısı gibi somatik rahatsızlıklar; uykusuzluk; daha fazla alkol, tütün, uyuşturucu ve yiyecek tüketimi; müracaatçılarla empati kurmada aşırı zorluk çekme; sosyalleşmeye olan isteksizlik; işe gitmeye olan gönülsüzlük; çalışmaya çok fazla zaman ayrıldığının farkında olunmasıdır (46). Özetle tükenmişliğin zararlı etkileri bireyin de ötesine geçer. Tükenmişlik, müracaatçılarla ya da hastalarla iyi bir şekilde ilgilenilmediği için giderek aileleri ve toplumu da etkiler. İş performansının düşüklüğünden dolayı söz konusu kurum da olumsuz etkilenir.

Tükenmişlik verilen hizmetin niteliğinde ve niceliğinde bozulmaya yol açtığı gibi, hizmeti veren bireylerin sağlığını da olumsuz etkiler. **Tablo 1**'de gösterilen bu semptomlar, stres ve tükenmişliğin etkisiyle vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan belirtileri tanımlamada önemlidir. İnsanlar baskı altında kalmaları da bu belirtileri gösterebilirler (45):

Tükenmişliğin Sonuçları

Tükenmişlik gerek bireyler, gerek örgütler için önemli sorunlara neden olmaktadır. Tükenmişlik tek başına bireyi değil, aynı zamanda bireyin ilişkide olduğu herkesi, adeta halka halka genişleyerek tüm toplumu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (41):

Kişisel Sonuçlar

Tükenmişlik yaşayan bireyin yaşadığı duygusal yorgunluk beraberinde fiziksel yorgunluğu da getirmektedir. Bu durumda olan personel için sabah kalkıp yeni bir güne başlamak oldukça zor olmaktadır. Bu yorgunluk hissini esas kaynağı bireyin yaşadığı gerginliktir. Kronikleşen yorgunluk ve gerginlik soğuk algınlığı gibi rahatsızlıklara yakalanma olasılığını, psikosomatik şikâyetleri artırmakta ve bu tip rahatsızlıkların uzun süre atlatılamamasına neden olmaktadır. Tükenmişlik

Tablo 1: Tükenmişliğin Belirtileri (45)

DAVRANIŞSAL	<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı sigara kullanımı • Alkol kullanımında artış • İlaç kullanımı • Yüksek riskli davranışlar • Şiddet • Aşırı yeme • Hiperaktivite • Uyku rahatsızlıkları • Gece kabusları • Fazla çalışma
TUTUMSAL	<ul style="list-style-type: none"> • Sıkıntı • Grandiyosite (kendini büyük görme, öz saygıda artma, büyüklük düşünceleri) • Alaycı tutumlar • Güvensizlik • Umutsuzluk • Kendini güçsüz hissetme • Kendini beğenmemeye • Kendini kapana kısılmış hissetme • Kendinden şüphelenme
DUYGUSAL-PSİKOLOJİK	<ul style="list-style-type: none"> • Anksiyete • Aşırı yüklenilmiş hissetme • Korku, paranoya • Kontrol dışı hissetme • Kendini suçlu hissetme • Depresyon • Öfke • Panik • Duygularının dışında hareket etme • Baskı altında gergin hissetme
SOSYAL	<ul style="list-style-type: none"> • Kızgınlık, bezginlik • Arkadaşlardan uzak durma • Evlilik ve akrabalık sorunları • Sosyal ilişkileri sınırlama • Kendini ve diğerlerini eleştirme • Eşler arası anlaşmazlık • Başkalarına aşırı bağımlılık
ZİHİNSEL	<ul style="list-style-type: none"> • Konsantrasyon zorluğu • Distraktibilite (dikkati belirli bir konu üstünde toplayamama, küçük bir uyarı ile dikkatin bir konudan diğerine kayması) • Karar vermede yetersizlik • Kısa dikkat süreleri • İntrasif imgeler • Aşırı uyarılma • Kendi kendini ayıplama • Düşünce bozuklukları • Sık rüya görme • Belirli düşüncelerden kaçınma

bireyin sadece fiziksel sağlığı ile ilgili değil, aynı zamanda ruh sağlığı ile de ilgilidir. Tükenmişlik, kişisel başarı duygusunda ve bireyin benlik saygısında azalmayı beraberinde getirir. Bazı araştırma bulguları, tükenmişliğin başlı başına ruhsal bir hastalık biçimi olduğu varsayımını desteklemektedir. Bununla beraber, tükenmişliğin ruhsal çöküntüye neden olabileceği henüz kabul edilebilir bir yargı olarak düşünülmektedir (41).

Çalışma Hayatı ile İlgili Sonuçlar

Tükenmişliğin çalışma hayatına etkileri azalan mesleki başarı, müracaatçı ya da hastalara gösterilen yetersiz ilgi, devamsızlık ve iş değiştirme isteği şeklinde sıralanabilir. Tükenmişliğin belki de en görünür etkisi, bireyin iş performansındaki değişimdir. Temel olarak tükenmiş kişiler, daha kötü iş yaparlar ve tüm benliklerini işlerine vermeye daha az çaba gösterirler.

Sonuç olarak bireyin mesleki başarısının azalması, örgüt başarısını da önemli derecede etkiler. Tükenmişlik, yaratıcılığı engeller ve bireyin hastalarıyla ve meslektaşlarıyla verimli bir şekilde çalışma kapasitesini düşürür (41). Tükenmişliğin çalışma hayatı üzerinde yarattığı diğer bir olumsuz etki de, hastalara yetersiz ilgi gösterilmesidir. İnsanlarla çalışmanın getirdiği duygusal gerginlik, bireylerin diğer insanlarla daha az iletişim kurmalarına neden olur.

Ayrıca tükenmişlik yaşayan çalışanlar, bireysel çatışmalar yaratıp işlerin yapılmasını engelleyerek, çalışma arkadaşlarının üzerinde de olumsuz bir etki bırakabilirler. Bu nedenle, tükenmişliğin bulaşıcı olduğu söylenebilir. Tükenmişlik hem görev başında bulunmama, işten ayrılma niyeti, işten ayrılma ve işgücü devri ile ilişkilidir hem de çalışmaya devam eden insanların verimliliklerinin ve etkinliklerinin düşmesine de yol açar. Bu da beraberinde, çalışanların iş doyumunda ve işe duyulan bağlılıkta azalma yaratır.

Aile Hayatı ile İlgili Sonuçlar

Tükenmişliğin etkileri bireyin sadece iş hayatında görülmez, kişisel olarak yıpranmasına da neden olur ve özel hayatında sıkıntılar yaşatır. En önemlisi de ailenin kişinin yaşadığı sıkıntılardan doğrudan etkilenmesidir. Duygusal tükenme ve bireylere karşı duyarsızlaşma işten kaynaklanabilir ama etkileri, tükenmişlik yaşayan kişinin ailesi ve arkadaşları tarafından da güçlü bir şekilde hissedilir. Sonuçta, aile üyeleri kendilerini yalnız ve değersiz hisseder, diğer insanlara gösterilen ilgiyi kıskanır ve söz konusu kişiyi sürekli suçlar. Bu ve benzeri durumlar aile içi çatışmalar yaşanmasına ve aile bireylerinin birbirinden uzaklaşmasına neden olur. Günümüzde boşanma oranlarındaki artış, çalışanların işlerinde başarılı olmak için aile hayatlarından ödün verdikleri varsayımını güçlendirmektedir. Başka bir deyişle, iş hayatındaki başarı, aile huzurunun bozulması pahasına gerçekleşmektedir. Ancak gerçek başarıdan söz etmek an-

cak aile hayatı ile iş hayatındaki gelişmeler arasında bir paralellik, denge ve uyumla sağlanabilir (41).

Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Tükenmişliği

Peckham ve Fiore'nin (47) Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Yaşam Tarzları-Tükenmişlikle İltisatı: Medscape Araştırması'nın Sonuçları, bu bölümde mutlaka ayrıntılı bir şekilde ele alınıp tartışılmalıdır. Göğüs hastalıkları uzmanları üzerinde ülkemizde yapılan araştırmaların sayısı sınırlıdır. Aşağıda, tükenmişlik ile doktorların iş dışındaki hayatları arasındaki ilişki üzerine odaklanan 2013 Doktor Yaşam Araştırması'nın önemli sonuçları yer almaktadır.

Tükenmişlik ve Çalışılan Branş

İç Hastalıkları Arşivi'nde (*Archives of Internal Medicine*) 2012 yılında yayınlanan ulusal bir araştırmada, ABD'li doktorların diğer Amerikalı çalışanlardan daha fazla tükenmişlik yaşadıkları belirtilmiştir. Doktorların %45,8'i çalışma şevkinin kaybı, karamsarlık duygusu ve kişisel başarı duygusunda düşüklük gibi en az bir tükenmişlik belirtisi göstermiştir. Medscape'in güncel araştırmasında, benzer ölçütler verildiğinde, diğer bazı uzmanlar kadar kötü olmasa da göğüs hastalıkları uzmanlarının da tükenmişlik yaşadığı ve göğüs hastalıkları uzmanlarının %38'inin tükenmişlik hissettiği bildirilmiştir. Tükenmişlikte en yüksek yüzdeye sahip iki uzmanlık alanı ağır durumda olan hastalarla ilgilenilen acil tıp ve yoğun bakımdır. Listenin en üstündeki diğerleri ise aile hekimleri, dahiliye doktorları ve genel cerrahlardır. Göğüs hastalıkları uzmanları diyabet, kardiyoloji ve onkoloji doktorları ile birlikte listede yedinci sıradadır. Şaşırtıcı bir şekilde pediyatristler de, romatologlar, psikiyatristler ve patoloji uzmanları ile az tükenmişlik yaşayan uzmanlıklar arasında yer almıştır.

Tükenmişliğin Yoğunluğu

Tükenmişlik ciddi bir durumdur. 2013 yılındaki bir çalışmaya göre, ABD'li doktorlar arasındaki intihar oranının, iş stresinin ruhsal bozukluk ve yetersiz tedavi ile birleştiğinde ortalama orandan daha yüksek olduğu görülmektedir. Medscape araştırmasında, üyelerin kendi yaşadıkları tükenmişlikte büyük farklılıklar olduğunu rapor etmelerine rağmen, uzman doktorların en yüksek yüzdeye sahip olması sürpriz olmamıştır. 1'den 7'ye kadar olan ölçekte (1=tükenmişlik hayatımı engellemiyor; 7=çok yoğun bir şekilde, mesleği tamamen bırakmayı düşünüyorum), göğüs hastalıkları uzmanları HIV/bulaşıcı hastalık uzmanları ve kardiyologlarla birlikte ortalama 3,7'lik bir puana sahiptir. Göğüs hastalıkları uzmanlarının ortalama tükenmişlik puanı, Medscape tarafından araştırılan uzmanlık alanları listesinin or-

tasına denk gelmiştir. Kadın hastalıkları/doğum uzmanı ve kadın sağlığı uzmanları, patoloji uzmanlarıyla birlikte sırasıyla 4,1 ve 4 ile en yüksek ortalama tükenmişlik puanına sahiptirler. En düşük ortalama tükenmişlik puanı ise 3,4 ile göz doktorlarına aittir.

Tükenmişliğin Nedenleri

Göğüs hastalıkları uzmanlarına stresörler listesi verilmiş ve 1 ile 7 arası (1= hiç önemi yok ve 7=son derece önemli) bir ölçekte tükenmişliğin bir nedeninin kendileri için ne kadar önemli olduğunu derecelendirmeleri istenmiştir. En üst derecedeki stresörler; “çok fazla bürokratik görev olması”, “işte çok fazla zaman geçirilmesi”, “Uygun Bakım Yasasının (Affordable Care Act) mevcut ve gelecekteki etkisi” ve “yetersiz gelir”dir. En önemsiz stresörler ise “zor işveren”, “şefkat yorgunluğu”, “zor iş arkadaşları veya personel” ve “çok zor hastalar”dır. Tükenmişlik yaşayan doktorlarda dışsal stresörlerin önemli rol oynadığı açıktır. “Medscape Birinci Basamak Tedavi Yuvarlak Masa” toplantısında, Brown Üniversitesi’nden (MD) Roy Poses, “Tükenmişliği ilerleten müdahalelerin çoğunun, psikiyatrik hastalıkların tedavi edilmesi gibi, bu işlevsiz sağlık sisteminde herhangi mantıksal dayanağının bulunmadığını” ifade etmiştir.

Tükenmişlik ve Cinsiyet

Genel doktor nüfusu ile tutarlı olarak kadın göğüs hastalıkları uzmanlarının daha yüksek bir yüzdesinin tükenmişlik yaşadığı (%63, erkeklerin ise %38’i) rapor edilmiştir. Kadınlar, evleri ile işleri arasında, özellikle çocukları da varsa, daha fazla çatışma yaşamaktadır. Burada, anketleri çok daha az sayıda kadın göğüs hastalıkları uzmanının yanıtladığı belirtilmelidir. İlginçtir ki, sayıca kadınların erkeklerden daha fazla olduğu kadın hastalıkları ve doğum uzmanları arasında, erkekler daha fazla tükenmişlik yaşamaktadır.

Tükenmişlik ve Yaş

Tükenmişlik oranı, en genç ve en yaşlı göğüs hastalıkları uzmanları arasında en düşük oranda çıkmıştır. Orta yaştaki göğüs hastalıkları uzmanlarının tükenmişlik eğilimleri yüzdesinin artış gösterdiği, 46 ve 55 yaşları arasında tükenmişlik yaşayanların %31 ve 56 ile 65 yaşları arasında tükenmişlik yaşayanların %33 olduğu görülmüştür. Altmış beş yaş sonrasında, tükenmişlik önemli oranda düşmüştür; bunun nedeni de emeklilik veya çalışma saatlerindeki azalma olabilir.

Tükenmişlik ve Mutluluk

Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarından işyerlerindeki mutluluklarını 1 (çok mutsuz) ile 7 (çok mutlu) arasında değerlendirmeleri istendiğinde, çok

düşük puan (3,6) verdikleri görülmüş ve meslektaşlarıyla yapılan karşılaştırmada başka uzmanlık dallarından doktorların daha memnun (5,2) olmaları sürpriz olmamıştır. Tükenmişlik yaşamayan meslektaşlarından (5,6) daha düşük bir oranla tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanları, evlerinde işyerlerindeki kadar çok daha mutludurlar (5,1). İç Hastalıkları Arşivi (Archives of Internal Medicine) araştırmasında doktorlara, iş - yaşam dengesi hakkında da sorular sorulmuştur. Koruyucu hekimlik, dermatoloji ve genel pediatri alanında çalışanlar en yüksek memnuniyet oranını vermiş, genel cerrahi ve dallarının yanı sıra kadın doğum/ jinekolojide en düşük oranlar bulunmuştur.

Tükenmişlik ve Hobi

Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanları ile daha az stresli meslektaşları arasında favori hobi seçiminde çok önemli bir fark görülmemiştir. En popüler hobi, aileyle vakit geçirme olup (tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %87'si ve az stresli olanların %85'i) hemen hemen tüm seçimlerdeki yüzdeler neredeyse aynı olmuştur. Bir sonraki sırada egzersiz gelmektedir (%69'u tükenmişlik yaşayanlar, %67'si tükenmişlik yaşamayanlar); egzersizden sonra ise seyahat gelmektedir (tükenmişlik yaşayanların %66'sı, tükenmişlik yaşamayanların %63'ü). Göğüs hastalıkları uzmanları kitap okuma (her iki grupta %59), kültürel etkinlikler (tükenmişlik yaşayanların %49'u ve tükenmişlik yaşamayanların %51'i) ve yemek ile şarap (tükenmişlik yaşayanların %38'i ve tükenmişlik yaşamayanların ise %45'i) ile vakit geçirmekten hoşlanmaktadır. Göğüs hastalıkları uzmanlarının en az ilgi gösterdiği hobiler koleksiyonculuk (tükenmişlik yaşayanların %3'ü ve tükenmişlik yaşamayanların %5'i), sosyal medyayla meşgul olma (tükenmişlik yaşayanların %5'i ve tükenmişlik yaşamayanların %6'sı) ve tıbbi olmayan yazılar yazmadır (tükenmişlik yaşayanların %5'i ve tükenmişlik yaşamayanların %3'ü).

Tükenmişlik ve Tatil

Bir yılda 13 gün ücretli tatil ortalamasıyla Amerikalılar diğer gelişmiş ülkelerdekilerden (örn, İtalya 42, Fransa 37, Almanya 35, Birleşik Krallık 28, Kanada 26, Japonya 25) çok daha kötü durumdadır. ABD'li doktorlar Amerikalı hastalarından çok fazla ücret almamaktadır. Bunlar, tükenmişlik yaşayan meslektaşlarından daha kötü durumda çalışmaktadır. Mutlu meslektaşlarının %21'i ve tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının yaklaşık %28'i yıllık tatilini 1-2 haftadan az almaktadır. Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %70'i, meslektaşlarının ise %76'sı tatilde 2-4 hafta geçirmektedir. Çok az sayıda göğüs hastalıkları uzmanı (tükenmişlik yaşayanların %2'si, tükenmişlik yaşamayanların ise %3'ü) yılda 4 haftadan uzun tatil yapmaktadır.

Tükenmişlik ve Tatil Türü

ABD Seyahat Derneği'nin (*US Travel Association*) 2009 yılındaki araştırmasına göre, ABD'li yetişkinlerin en çok ilgilerini çeken aktiviteler sırasıyla arkadaş ve yakınları ziyaret etme, turistik yerleri gezme, plaja gitme, müzeleri ziyaret, ulusal ve eyalet parklarına gitme, yolculuğa çıkma, tema parkları gezme, şehir seyahatleri ve dağlık bölgeleri gezmedir. Medscape'in yaptığı araştırmada ise, uzman doktorların çoğuyla karşılaştırıldığında göğüs hastalıkları uzmanlarının ilk sırada yer alan tatil noktaları biraz farklılık göstermektedir. Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanları (%48) tatil türü olarak sahili-plajı tercih etmiş, tükenmişlik yaşamayanlar ise (%56) yabancı ülkeye seyahat etmeyi seçmiştir. Tükenmişlik yaşayanlar için tatil evleri (%26) ve karayolu gezileri (%23) favoriler arasında yer almıştır. Tükenmişlik yaşamayan grup, tatil evleri ve karayolu gezilerinde (her iki grup için de %18) eğlenmekte, bunun yanı sıra lüks spa'lar/oteller ve kamp gezilerinden de (yine %18) haz almaktadır. Göğüs hastalıkları uzmanlarının %20'si kültürel gezilerden hoşlanmaktadır.

Tükenmişlik ve Gönüllülük

Medscape araştırmasında, hobiler ve tatillerde olduğu gibi, tükenmişlik yaşayan ve yaşamayan göğüs hastalıkları uzmanlarının oranları yaptıkları gönüllü çalışma türleri bağlamında karşılaştırıldığında, birbirine yakın bulunmuştur. Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %22'si, daha rahat olan meslektaşlarının ise %20'si gönüllü etkinlikler olarak adlandırılabilir kamu yararına klinik çalışmalar yapmaktadır; bunu dini kuruluşlarda (sırasıyla tükenmişlik yaşayan grup %19 ve tükenmişlik yaşamayan grup %14) ve çocuklarının okullarında çalışma (her ikisi için %12) izlemektedir. Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %34'ü, tükenmişlik yaşamayanların ise %31'i hiçbir gönüllü çalışma yapmamaktadır.

Tükenmişlik ve Sağlık

Göğüs hastalıkları uzmanlarından (1=sağlığı kötü ve 7=son derece sağlıklı aralığında 1'den 7'ye kadar) bir ölçekte fiziksel sağlıklarını değerlendirmeleri istenmiştir. Genel olarak göğüs hastalıkları uzmanlarının fiziksel sağlığı ortalamanın üstünde çıkmıştır ancak beklenildiği gibi tükenmişlik yaşayanlar (5,3) tükenmişlik yaşamayan meslektaşlarından (5,8) %9'dan biraz daha az bir farkla sağlıklarına daha az güven duymaktadır.

Tükenmişlik ve Egzersiz

Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention -CDC) en son istatistiklerine göre Amerikalıların %26,2'si ayda bir defadan

az egzersiz yapmaktadır. Medscape araştırmasında, tükenmişlik yaşamayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %6'sı ve tükenmişlik yaşayan grubun %4'ü hiç egzersiz yapmadığını ifade etmiştir. CDC ayrıca ABD'li yetişkinlerin %21'inin gerekli aerobik ve kas güçlendirme egzersizlerine katıldığını bildirmiştir. Kas güçlendirme için haftada iki defadan fazla egzersizin gerekli olduğu önerilmekte, aerobik egzersizleri için haftada en az 150 dakika önerilmektedir. Tüm göğüs hastalıkları uzmanlarının yarısından fazlası haftada en az iki kez egzersiz yaptıklarını söylemiş, ancak tükenmişlik yaşamayan göğüs hastalıkları uzmanları arasındaki yüzde biraz daha düşük çıkmıştır.

Tükenmişlik ve Kilo

CDC'nin bir raporuna göre 2011 yılında ABD'li erkek ve kadınların %35,8'i fazla kilolu, %27,8'i ise obezdir. Sadece %34,5'i normal kiloda olup, %1,8'i ise zayıftır. Medscape araştırmasında vücut kitle indeksini (VKİ) belirten göğüs hastalıkları uzmanları, hastalarından daha iyi durumdadır.

Tükenmişlik ve Sigara

Son CDC verilerine göre, ulusal sigara bırakma oranının geçen birkaç yılda artmasına karşılık Amerikalıların %21'i hâlâ sigara içmektedir. Sigara göğüs hastalıkları uzmanlarının büyük çoğunluğu arasında bir sorun değildir; tükenmişlik yaşayan grubun sadece %2'si ve tükenmişlik yaşamayan grubun %1'i hâlâ sigara içtiğini söylemiştir. Her iki grubun %86'sı hiç sigara içmediğini belirtirken, her iki grubun %10'u bir kez sigara içtiğini ancak 5 yıldan uzun süre önce sigarayı bıraktığını bildirmiştir.

Tükenmişlik ve Alkol

2010 Gallup anketinde de bildirildiği gibi, Amerikalı yetişkinlerin %67'si alkol kullanmaktadır. 1939'da izlenmeye başlanmasından beri bu oran "oldukça sabit" kalmıştır. En son CDC raporunda, son bir ay içinde ABD'li yetişkinlerin %57,1'i en az bir defa içtiğini, yetişkinlerin %18,3'ü aşırı içici olduklarını ve %6,6'sı (yetişkin erkekler bir günde 2 içkiden fazla içtikleri ve yetişkin kadınlar bir günde 1 içkiden fazla içtiklerini) içici olduklarını itiraf etmiştir. Medscape göğüs hastalıkları yanıtlayıcılarının çok ılımlı içki alışkanlıkları vardır: Tüm göğüs hastalıkları uzmanlarının %51'i günde 1 içkiden az içmektedir; tükenmişlik yaşayan doktorların %13'ü, daha az stresli grubun ise %19'u günde 1-2 içki içmektedir. Tükenmişlik yaşayan grubun %35'i ve daha az stresli meslektaşlarının %28'inin hiç alkol kullanmamasına karşılık tükenmişlik yaşadığını bildirenlerin %1'i ve tükenmişlik yaşamayan grubun %2'si günde 2 veya daha fazla içki içtiğini bildirmiştir.

Tükenmişlik ve Gelir Durumu

Göğüs hastalıkları uzmanlarının kendilerini tükenmişlik yaşamış veya tükenmişlik yaşamamış olarak görmelerinde gelir düzeyi de önemli bir etken gibi gözükmektedir. Bu soruya yanıt olarak, tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %62'si kendilerinin, yaş grubu ve kariyer durumuna göre değerlendirildiğinde, yeteri kadar birikime sahip olduğunu düşünmektedir. Tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının dörtte biri bu soruyu yanıtlamamayı tercih etmiştir.

Tükenmişlik ve İnanç

2008 tarihli Pew Report'a göre, Amerikalıların %88'i Tanrıya ya da evrensel bir güce inanmaktadır. Medscape anketinde, özel dini inançları sormak yerine göğüs hastalıkları uzmanlarının aktif katılıma bağlı kalmadan inançları olup olmadığı öğrenilmek istenmiştir. Tükenmişlik yaşayan ve yaşamayan göğüs hastalıkları uzmanları arasında fark bulunamamıştır. Ancak, göğüs hastalıkları uzmanlarının genel nüfusa göre daha az dindar olduğu belirlenmiştir. "Herhangi bir dine inanıyor musunuz" ya da "bir inancınız var mı" diye sorulduğunda tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %75'i, tükenmişlik yaşamayanların ise %76'sı dini inançlarının olduğunu söylemiştir.

Tükenmişlik ve İbadetlere Katılma

Bir dine ya da ilahi bir inanca bağlı olduklarını söyleyen doktorlara düzenli olarak ibadetlere katılıp katılmadığı sorulduğunda, tükenmişlik yaşayanlar ile yaşamayanlar arasında küçük bir fark çıkmıştır. Bu oran ibadetlere düzenli katılan tükenmişlik yaşayanlarda %56, yaşamayan meslektaşlarında ise %51 bulunmuştur.

Tükenmişlik ve Politik Görüş

Araştırma sorularında Medscape göğüs hastalıkları uzmanlarına demokrat, cumhuriyetçi ya da bağımsız mı olduklarını sormak yerine, kendilerini mali ve sosyal alanlarda özgürlükçü mü yoksa muhafazakar mı kabul ettikleri sorulmuştur. Tükenmişlik yaşayanlar biraz daha muhafazakardır, ancak tükenmişlik yaşayan ve yaşamayan gruplar arasında ciddi bir fark bulunmamıştır.

Tükenmişlik ve Evlilik

Hasta Öykülerinin Gücü: Tıpta Öğrenme Zamanları'nın yazarı Paul Griner, MD'ye göre, "Eğer sevdiğinizle huzur veren anın ve/veya anların yoksa, iş dışında eğlenmiyor ve bireyler arası ilişkiler yaşayamıyorsan tükenmişliği yaşama riskin oldukça fazladır". Diğer doktorlarda olduğu gibi tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının da evlilik ya da hayat arkadaşlarıyla yaşama oranları yüksektir (%88) ama diğer meslektaşlarından biraz daha düşüktür (%89).

Tükenmişlik ve Çocuk Sahibi Olma

Medscape araştırmasında tükenmişlik yaşayan göğüs hastalıkları uzmanlarının %32'si tükenmişlik yaşamayanların ise %23'ü en az bir çocuğa sahiptir. Tükenmişlik yaşamayanların %35'inin 3 ya da daha fazla çocuğu varken, bu oran tükenmişlik yaşayan meslektaşlarında %23'tür.

Özetle, Archives'daki makalede, yazar doktorların tükenmişlikleri ile ilgili çok ciddi bir problemi özetlemektedir: Toplu bir şekilde bulgular incelendiğinde: (1) ABD'li doktorların tükenmişliklerinin yaygınlığının alarm seviyesinde olduğunu; (2) ilk basamak tedavilerde (acil, dâhiliye, aile hekimliği) branşlaşmış doktorların çok büyük risk altında olduğunu; (3) doktorların diğer Amerikalı çalışanlardan çok daha uzun ve yorucu iş hayatı olduğunu; (4) haftalık çalışma saatleri düzenlendikten sonra tıp grubunda tükenmişlik riskinin azalmadığı ancak tıp dışı alanlarda azaldığı gözlenmiştir.

Sonuç

Tükenmişliği önlemede son yıllarda iki yaklaşımdan söz edilmektedir. Birinci yaklaşım Maslach ve Jackson tarafından öne sürülmüş olan, çok boyutlu modelle temellendirilmiş ve tükenmişliğin tam tersine odaklanılmıştır. Bu yaklaşımda birey ile iş arasında daha iyi bir ilişki yaratarak işle meşguliyeti artırmak ön plandadır. İkinci yaklaşım ise karar verme temellidir. Bu yaklaşımın odak noktası ise tükenme riskinin algılanma biçimi ile ilişkilidir. Tükenmişliğin gelişiminde benlik saygısı çok önemli bir etkidir. Maslach ve Jackson tükenmişliğin boyutlarından biri olarak ortaya koydukları düşük kişisel başarı duygusunun doğrudan benlik saygısını etkilediğini vurgulamışlardır. Benlik saygısı düşük olan bireyler, insanlar arası ilişkilerde daha az etkili olma eğilimindedir. Bu nedenle tükenmiş çalışanların rehabilitasyonunda benlik saygısının tekrar oluşturulması önemlidir. Bu bağlamda, sağlık bakım personelinin yaşadığı tükenmişliğin azaltılması veya etkisinin kontrol altına alınabilmesi amacıyla yapılabilecek çalışmalar özetle iki başlık altında ele alınabilir (1, 13).

Bireysel Düzeyde Yapılması Gerekenler

İşe başlamadan önce kişinin yaptığı işin zorluklarını ve risklerini öğrenmesi ve tükenmenin belirtilerini bilmesi, kendisindeki durumu erken tanınmasını ve bu konuda çözüm aramaya yönelmesini sağlayacaktır. Genel olarak tükenmişliğin tedavisi *değişim ve yenilenme duygusu* sağlar. İş sorumluluğunda ve kadrosunda değişiklik, tatil, mesleki gelişmeyle ilgili çalışma gruplarına katılmak, günlük egzersizler, masaj ya da yoga gibi terapiler, boş zaman etkinliklerinde değişiklik ve yoğun stresin elimine edilmesi için mesleki rehberlik hizmeti destekleyici olabilmektedir. Tükenmiş-

liği önlemenin bir başka yolu ise, iş yaşamı ile iş dışındaki yaşam arasında denge oluşturmaktır. Birinin diğerini olumsuz etkileyebileceği şeylerden kaçınılması gerekir. Örneğin, zaman yönetimi iyi yapılmalı biri diğerinin zamanını almamalıdır. Stres ve tükenmişliğin azalmasına katkı sağlayacak etkenlerden bir başkası ise egzersiz yapmaktır. Egzersiz yapmak fiziksel sağlık kadar zihinsel sağlık için de iyidir. Birey egzersiz yaptığında kendisi için sağlıklı ve olumlu şeyler yaptığını hisseder. Bunlara ek olarak öğle yemeği sırasında iş ortamından uzaklaşmak, yürüyüşe çıkmak, kitap okumak, aktif spor yapmak, meditasyon, gevşeme egzersizleri gibi faaliyetler yararlı olabilir.

Yönetmel Düzeyde Yapılması Gerekenler

Örgüt çatısı altında, uzun çalışma saatlerinin azaltılması, düşük ücret sorununun giderilmesi, tatil ve sosyal faaliyet olanaklarının artırılması, personel yetersizliğinin giderilmesi, görev tanımlarının açık ve net olması, düzenli ekip içi toplantılarının yapılması, sürekli eğitim olanaklarının sağlanması, ödül kaynaklarının çoğaltılması, zor işlerin dönüşümlü olarak yapılması, düzenli nöbetlerin oluşturulması, vardiyalı çalışanlara servis olanağının sağlanması, danışmanlık hizmetlerinin verilmesi, motivasyon ve toplam kalite çalışmalarının sürekli olarak yapılması, tükenmişlik ve iş hakkında açık tartışmaların yapılması, tatil zamanına saygı duyulması gerekir. Sağlık bakım personeline mesleğe başlamadan tükenmişliğin anlatılması meslek elemanlarının bu semptomları kendilerinde gördüklerinde erkenden tanınmasını sağlar ve şikâyetlerini başka nedenlere atfetmelerini engeller.

KAYNAKLAR

1. Işıkkhan V. *Onkolojide tükenmişlik ve başa çıkma*. Vizyon Yayınları, Ankara, 2009.
2. Felton JS. *Burnout as a clinical entity - its importance in health care workers*. *Occup Med* 1998; 48: 237-50.
3. Gibson F, McGrath A, Reid N. *Occupational stress in social work*. *British Journal of Social Work* 1989; 19: 1-16.
4. Chernis C. *Staff burnout: Job stress in the human services*. Sage Productions, Beverly Hills, 1980; 133-9.
5. Maslach C. *Burnout: The cost of caring*. New Jersey, Prentice Hall: 1982; 32-9.
6. Schaufeli WB, Enzmann D. *The burnout companion to study and practice: a critical analysis*. Washington, D.C.: Taylor & Francis, 1998.
7. Delvaux N, Razavi D, Farvacques C. *Cancer care: a stress for health professionals*. *Social Science and Medicine* 1988; 27: 159-66.
8. Richardsen AM, Burke RJ. *Occupational stress and work satisfaction among canadian women physicians*. *Psychol Rep* 1993;72: 811-21.
9. Graham J, Ramirez, AJ, Cull A. *Job stress and satisfaction among palliative physicians*. *Palliat*

- Med 1996;10: 185-97.
10. Hardy GE, Shapiro DA, Borrill CS. Fatigue in the workforce of national health service trusts: levels of symptomatology and links with minor psychiatric disorder, demographic, occupational and work role factors. *J Psychosom Res* 1997; 43: 83-92.
 11. Weinberg A, Creed F. Stress and psychiatric disorder in healthcare professional and hospital staff. *Lancet* 2000; 12 (355 -Q203): 533-7.
 12. Freudenberger HJ, Richelson G. Burnout. *The high cost of high achievement*. Anchor Press/Doubleday, New York, 1980.
 13. Maslach C, Jackson S. *Maslach burnout inventory manual*. Palo Alto: CA: Consulting Psychologists Press, 1986; 1-17.
 14. Maslach C, Leiter MP. *The truth about burnout*. San Francisco: Jossey-Bass, 1997.
 15. Barni S, Mondin R, Nazzari R, Archili C. Oncostress: evaluation of burnout in lombardy. *Tumori* 1996; 82: 85-92.
 16. Cordes CL, Dougherty TM. A Review and an integration of research on job burnout. *Acad Manage Rev* 1993;18: 621-56.
 17. Kalliath T, Morris, R. Job satisfaction among nurses. *JONA* 2002; 32 (12): 648-54.
 18. Le Blanc PM, De Jonge J, Schaufeli WB. *Job stress and health*. N.Chmiel (Ed.), *Introduction to work and organizational psychology: a european perspective*. Oxford: Blackwell Publishers, 2001.
 19. Pines A, Kafry D, Etzion D. *Job stress from a cross cultural perspective*. Burnout and the helping professions. (Ed) Kalamazoo, MI: Michigan University Press, 1980.
 20. Barling J, Macintyre TA. Daily work role stressors, mood and emotional exhaustion. *Work and Stress* 1993; 17 (4): 21-8.
 21. Astrom, S, Nilsson M, Norberg A, et al. Staff burnout in dementia care relations to empathy and attitudes. *International Journal of Studies* 1991; 28 (1): 155-9.
 22. Eker A, Taylan B, Sapancalı F. Meslekten yılmınlığın psikososyal temellerinin ergonomik açıdan değerlendirilmesi. 4. Ergonomi Kongresi, İzmir, MPM Yayınları, 1993; 509: 115-22.
 23. Lenhart CR. Faculty burnout and some reasons why. *Nursing Outlook* 1980; 54-9.
 24. Edelwich J, Brodsky S. *Burn-out, stages of disillusionment in the helping professions*. Human Sciences Press, New York, 1980; 95-9.
 25. Freudenberger HJ. Staff burnout. *Journal of Social Issues* 1974; 30: 159-65.
 26. Garden M. Relationship between burnout and performance. *Psychological Reports* 1991; 68: 188-95.
 27. Hschaki, N. Occupational stress, and burnout among hospital social workers. *Social Work Abstracts* 1994; 121-30.
 28. Regelson W. *Physician burnout. professional burnout in medicine and the helping professions* (Editors: D.T. Wessells, J.R. Austin H. Kutscher), Haworth Press, 1989; 39-40.
 29. Arslan H, Ünal M, Aslan O, et al. Pratisyen hekimlerde tükenme düzeyleri. *Düşünen Adam* 1996; 9: 48-52.
 30. Wright TA, Bonett R. The contribution of burnout to work performance. *Journal of Organizational Behavior* 1997; 18: 491-9.
 31. Krakowski AS. *Stress and practice of medicine II. stressors, stresses and strains*. *Psychother Psychosom* 1982; 38: 11-23.
 32. Sutherland VJ, Cooper CL. *Understanding stress: a psychological perspective for health professionals*, London: Chapman and Hall, 1990.
 33. Ergin C. Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach Tükenmişlik Ölçeği'nin uyarlanması. VII.

- Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları, Bayraktar R, Dağ İ (Eds): Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayını, 1993: 143-54.*
34. Örmən U. *Tükenmişlik duygusu ve yöneticiler üzerinde bir uygulama* Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, 1993: 33-36, İstanbul.
 35. Işıkhan V. *Yardım edici mesleklerde tükenmişlik sendromu. Sosyal Hizmetler Dergisi 2002; 2 (13): 14-22.*
 36. Tattersall JA, Paul B, Stirling P. *Stress and coping in hospital doctors. Stress Medicine 1999; 15: 109-13.*
 37. Beemsterboer J, Baum HB. *Burnout definition and health care management. Social Work in Health Care 1984; 10: 97-107.*
 38. Gödelek E. *Üç farklı iş kolununun (tekstil, boya ve çimento) psiko-sosyal stres faktörleri yönünden karşılaştırılması. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, 1988.*
 39. Girgin G. *İlkokul öğretmenlerinde meslekten tükenmişliğin gelişimini etkileyen değişkenlerin analizi ve bir model önerisi, Yayınlanmamış Doktora Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 1995.*
 40. Işıkhan V. *Çalışma hayatında stres ve başa çıkma yöntemleri. Sandal Yayınları, 2004; Ankara.*
 41. Özkan C. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde araştırma görevlisi olarak çalışan doktorlarda tükenmişlik sendromunu etkileyen faktörler. Psikiyatri Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Mersin, 2012.*
 42. Buldukoğlu K, Doğan S. *Stres ve hemşirelik. Sağlık Bakanlığı Genel Koordinatörlüğü Yayınları, Ankara, 1995.*
 43. Demir A, Ulusoy M, Ulusoy MF. *Investigation of factors influencing burnout levels in the professional and private lives of nurses. International Journal of Nursing Studies 2003; 40: 807-27.*
 44. Fairbrother CA, Paice JA. *Life's final journey: the oncology nurse's role. clinical Journal of Oncology Nursing 2005; 9 (5): 575-9.*
 45. Lee V, Henderson M. *Occupational stress and organizational commitment in nurse administrators. Journal of Nursing Administration 1996; 26 (5): 21-28.*
 46. Ross E. *Preventing burnout among social workers employed in the field of AIDS/HIV. Social Work in Health Care 1993; 18 (2): 91-109.*
 47. Carol P, Marrecca F. *Pulmonologist lifestyles-linking to burnout: medscape survey, March 28, 2013 Available from: URL: <http://www.medscape.com/features/slideshow/lifestyle/2013/pulmonary#25.htm>.*

Palyatif Bakım Ünitelerinde Yapılanma

Özgür TANRIVERDİ
Şeref KÖMÜRCÜ

Kanser sıklığındaki artış ve tedavi seçeneklerindeki hızlı gelişmeler kanserli hastalardaki semptomların ve tedaviyle ilişkili yan etkilerin yönetiminde, özellikle de metastatik ve/veya son dönem kanserli hastaların semptom kontrollerinde palyatif bakım ihtiyacını artırmıştır. Ayrıca yakın gelecekte, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de nüfusun yaşlanması nedeniyle palyatif bakım daha önemli hale gelecektir.

Birçok ülkede ulusal politika gereği sağlık bakım bütçelerinin önemli kısımlarının yaşamlarının son yıllarında olan insanlara harcanıyor olmasına karşın, bu insanlar yine de ihtiyaçlarına uygun bakımı yeterince alamamaktadır.

Palyatif bakım sadece spesifik bir hastalığa hitap etmez. Herhangi bir kronik ve ileri hastalığın tanısından yaşamın sonuna kadar olan bir dönemi kapsar. Bu dönem sıklıkla yıllar ve haftalar sürer ama nadiren de olsa günlerce sürdüğü de görülebilir. Kanser, AIDS, demans/Alzheimer hastalığı ve sekel serebrovasküler damar hastalığı gibi tanılara sahip bu hastalarda palyatif bakım ile terminal bakım eşanlamlı değildir ancak palyatif bakım terminal bakımı da kapsar.

Akciğer kanserli hastaların semptom kontrollerinin, hastalığın tanısından yaşamın son anına kadar geçen sürede yeterli ve uygun şekilde yönetilmesinde palyatif bakım büyük önem taşır. Bu hastalarda hem hayat kalitesinin en üst düzeyde korunması hem de yaşamın son anında hastanın huzur içinde ölmesi, palyatif bakımın ne kadar etkili olduğuyla ilişkilidir. Bu da ülkelerin palyatif bakım politikaları ve palyatif bakım ünitelerinin gelişmelere uygun ve tam teşekküllü şekilde organizasyonu ile mümkündür.

Palyatif Bakımın Tanımı ve Gerekliliği

Palyatif bakım, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk olarak 1989 yılında, “palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklardan kaynaklanan problemler ile karşılaşan hastaların ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini, başta ağrı olmak üzere tüm fiziksel, psikososyal ve ruhsal problemlerin erken saptanarak ve etkili değerlendirilmeler yapılarak önlenmesi veya giderilmesi yoluyla artıran bir yaklaşımdır” şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanıma 2014 yılında “palyatif bakım bütün hekimlerin vicdani sorumluluğudur” görüşü eklenmiş ve palyatif bakımın önemine dikkat çekilmiştir. Benzer şekilde hasta yakınlarının bu süreçte ve yas döneminde psikolojik, sosyal, manevi ve fiziksel yönden desteklenmesi de palyatif bakım tanımı içine dahil edilmiştir.

Öte yandan Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology, ASCO) de kanserde palyatif bakımı, “kansere palyatif bakım, hastalar ve aileleri için acı ve sıkıntı veren ve onların hayat kalitesini etkileyen çeşitli hususlara yönelik iyileştirmelerin kanser bakımına entegre edilmesidir” şeklinde tarif etmiştir.

Palyatif bakımın esas amacı, hastanın semptomuna neden olan hastalıkta artık kür mümkün olmadığında, bu semptomun herhangi bir ileri tetkik yapılmadan azaltılması ya da yok edilmesidir. Nitekim DSÖ’nün palyatif bakımdan beklentisi, hasta ve yakınlarına saygı gösterilmesi ve onların isteklerine uygun yaklaşımın sergilenmesidir. Bu beklenti yaş, ekonomik veya sosyal durum ve hastalık özelliklerinden bağımsız olarak, hastaya ve yakınlarına en yüksek iyilik halinin sağlanacağı sağlık bakım hakkının sağlanması şeklinde yorumlanmalıdır. Bu nedenle palyatif bakım ölümü normal bir süreç olarak değerlendirir ve hastalar ile yakınlarını umutsuzluğa yöneltmez.

Palyatif bakımın sağlık bakım sisteminin temel bir parçası olması ve vatandaşların sağlık bakım hakkının zorunluluğu nedeniyle, palyatif bakım ihtiyacı olan herkese bu bakımın yapılmasını garanti etmek devletin sorumluluğudur. Günümüzde palyatif bakım ihtiyacı olan kanserli hastaların sayısında önemli bir artış söz konusudur ve bu sayının yakın gelecekte daha da artacağı beklenmektedir. Bu nedenle bütün dünyada palyatif bakımın kaliteli ve ulaşılabilir hale getirilmesi gerekir ve bu da ancak ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesi ve ülkeler arasında daha fazla işbirliği yapılmasıyla sağlanabilir.

Diğer tüm tıbbi bakımlar gibi palyatif bakım da hastaya göre uyarlanır, hastanın ihtiyaçlarıyla belirlenir, hastanın tercihleri hesaba katılır; ayrıca palyatif bakım ihtiyacında olan hastalar için saygı ve otonominin hayati öneme sahip olduğu kabul edilmelidir.

Sonuç olarak, palyatif bakım özellikle kanserli hastalarda kanser tanısının konulmasından yaşamın son anına kadar geçen sürede önemli bir sağlık hizmeti, vicdani sorumluluk, tıbbi gerekliliktir ve ulusal sağlık politikalarının vazgeçilmez unsurların-

dandır. Bu nedenle kanserli hastalara sağlanan palyatif bakım hizmetinin aşağıda sıralanan temel boyutlara sahip olması çok önemlidir.

- Semptom kontrolü
- Psikolojik, ruhsal ve duygusal/manevi destek
- Kanserli hastaların aileleri ve yakınları için destek
- Yas desteği

Palyatif bakım politikaları DSÖ ve Avrupa Konseyi'nin ortaya koyduğu değerler olan insan hakları, hasta hakları, insan saygınlığı, sosyal destek, demokrasi, eşitlik, dayanışma, kadın-erkek için eşit fırsatlar, katılım ve seçim özgürlüğüne dayandırılmadır. Bu bakım sağlık hizmetlerinin hayati bir parçası olarak kabul edilmelidir.

Palyatif Bakımın Tarihsel Gelişiminde Önemli Noktalar

İnsanlık tarihi boyunca bütün toplumlar, hastalarına ve ölen bireylerine yeterli bakım, destek ve saygı sunabilmek için çaba göstermiştir. Bu tarihsel süreçte, ilaç ile tedavide 1950'lerden itibaren giderek artan yenilikler ve ölmekte olan hastanın psikososyal ve manevi ihtiyaçlarının daha iyi anlaşılması olmasının bir sonucu olarak palyatif bakım ilkelerinin temeli atılmıştır.

Son bakım (hospis) yeri ilk olarak Ortaçağ'da, hacılar ve yolcular için bir sığınma yeri olarak geliştirilmiştir. Avrupa'da son bakım ile ölmekte olan hastaya sunulan bakım arasındaki birlik, Fransa Lyon'da 1842'de Jeanne Garnier'in çalışmasına dek uzanır. İrlanda'da Mother Mary Aikenhead tarafından kurulan İrlanda Hayırseverlik Kardeşliği, 1870'lerde Dublin ve Cork'ta, daha sonra da 1905'te Londra'da son bakım evleri açmıştır. Bu kuruluşlar ilerlemiş ve tedavisi mümkün olmayan hastalıklara sahip hastaların bakımıyla yakından ilgilenmişlerdir. Ancak, ağrı ve diğer semptomların kontrolü için harcanan çaba, bu semptomların etiolojisini bulmadaki yetersizlikler ve etkili ilaçlara kısıtlı ulaşım nedeniyle başarıya ulaşamamıştır.

Kanser ağrısının doğası ve opioidlerin kanser ağrısını kontrol etmedeki rolleri hakkında oldukça yeterli bilgi olmasına rağmen tıp dünyası, 1950'lerde psikotropik ajanlar, fenotiazinler, antidepressanlar ve nonsteroidal antiinflamatuvarlar gibi diğer önemli ilaçlar üzerinde daha fazla durmuştur. Bunun en önemli nedeni, opioid kullanımındaki yanlış bilgilendirme ve dayanaksız korkulardan kaynaklanan dirençtir. Yine de opioid dışı bu yeni ilaçlara daha kolay erişilebildiği için, özellikle kanserli hastalarda daha etkili ağrı ve semptom kontrolü sağlama olanağı elde edilmiştir.

Modern son bakım ve palyatif bakım ilkelerinin temeli bir hemşire, sosyal hizmet uzmanı ve tıp doktoru olan *Dame Cicely Saunders*'in vizyon, cesaret ve sorumluluğuyla gelişmiştir.

Saunders tarafından 1967’de Londra’da hizmete açılan St. Christopher Son Bakım Evi, palyatif bakımla ilgili modern eğitim ve araştırmanın yapıldığı ilk son bakım birimidir ve bu birim sayesinde tıp dünyası bütüncül hasta bakımını, aile bakımını ve gerçek disiplinlerarası takım çalışması için gerekli ihtiyacı öğrenmiştir.

Yakın geçmişte palyatif bakımın gerekliliği ve ilkeleri daha iyi anlaşıldıkça, bütün dünyada palyatif bakım hizmetlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar ve düzenlemeler önemli bir ivme kazanmıştır. Bu gelişim kıtalar ve ülkeler arasında bazı farklılıklar gösterse de bütün uygulamalar palyatif bakım ilkelerine uygun ve sadık kalmıştır.

Her koşulda uygulanabilecek tek bir palyatif bakım sağlama modeli yoktur. Ancak, palyatif bakımın temel ilkeleri her hastanın ve/veya yakınının bireysel istek ve ihtiyaçlarına hitap etme anlamında tamamen evrenseldir. Bu hedeflerin karşılanma yöntemi ülkeden ülkeye ve hatta bir bölgeden diğerine farklılık gösterir. Bu farklılık ulusal sağlık politikaları, ulusal sağlık hizmetlerine ayrılan bütçe, ülkedeki hizmet verenlerin sayısı ile hizmet nitelikleri, toplumun bakış açısı, inançları ve eğitim düzeyi ile ilişkili olabilir.

Dünyanın çeşitli yerlerindeki farklı ülkelerde palyatif bakım gelişimine bakıldığında, tek bir istekli kişinin bile değişim üzerinde etkili olabileceği dikkati çekmektedir. Bakım sunmanın daha iyi bir yolu olduğunu kabul eden kişi genellikle değişimle ilgili ilk uyarıyı verir. Kişisel deneyiminden dolayı sıklıkla bu kişi katalizör gibi davranır ve değişim için yardım sağlama amacıyla diğerlerini de yanına çeker. Bu sorumluluk ve idealizm içeren yaklaşımlarla da palyatif bakım servislerinin halen gelişmekte olduğu ve bu gelişimin yakın gelecekte de, kıtalar, uluslar ve bölgeler arasında farklılık olsa da, devam edeceği söylenebilir.

Clark ve White tarafından 2002 yılında yapılan ve Doğu Avrupa ile Orta Asya’daki 28 ülkeyi kapsayan bir çalışmada, ülkeler arasında palyatif bakımın ulaşılabilir olması açısından anlamlı farklar saptanmıştır ama kapsamlı palyatif bakım hizmetlerinin kurulmasına harcanan enerji ve ilgide dikkat çekici bir benzerlik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada en çok palyatif bakım merkezi bulunan ülkelerin Polonya ve Rusya olduğu ve bu ülkelerde palyatif bakımın daha ziyade evde bakım ve hastanede palyatif bakım şeklinde olduğu belirtilmiştir. Çalışmada Doğu Avrupa ülkelerinde palyatif bakım yapılanması ile ilişkili ana sorunların yönetmeliklerin tanınması, geri ödeme ile devamlılıkta eksiklikler, opioid bulunabilirliğinde yetersizlik, işgücünde yetersizlik, tıbbi ve hemşirelik malzemelerinde eksiklik, araştırma fırsatlarında yetersizlik ve olumsuz kültürel şablonlar olduğu bildirilmiştir. Aslında bu sorunların Türkiye için de çok farklı ve uzak sorunlar olmadığı konusunda bireysel bir saptama yapmak mümkün olabilir.

Ten Have ve Janssens tarafından 2002 yılında yapılan bir başka çalışma Avrupa Topluluğu tarafından desteklenen “Pallium” çalışmasıdır ve bu çalışmada yedi Batı

Avrupa ülkesinde (Almanya, Belçika, Hollanda, İngiltere, İspanya, İsveç ve İtalya) palyatif bakımın içeriği ve kuralları incelenmiştir. Çalışmada, palyatif bakım yapılanmasının her ülke için ulusal politika, organizasyon, palyatif bakım yapıldığı yer, palyatif bakım ekibi ve içerik yönünden farklılık göstermesine karşın, tüm ülkelerde palyatif bakımın temel ilkelerinin yerine getirilmeye çalışıldığı kanısına varılmıştır. Ancak özellikle palyatif bakım uzmanlığının olmaması ve bu konudaki eğitimin her ülkede farklı uygulanıyor olması, bu çalışmanın sonuçlarını kısıtlayan önemli faktörler olarak kabul edilmiştir.

Palyatif Bakım Ünitesi Yapılanması

Palyatif bakımın gelişmesini engelleyen önemli güncel sorunlar belki de palyatif bakımın yapılanma özellikleri ve palyatif bakımın uygulanma yerine yönelik engellerdir.

Palyatif bakım, aile üyeleri gibi resmi olmayan bakım vericileri de göz ardı etmeksizin hastanın ve yakınlarının gereksinimlerini karşılayan multidisipliner bir hizmettir. Bu hizmetin yerine getirilebilmesi konusunda ulusal palyatif bakım politikaları açısından farklılık olsa bile, genel anlamda palyatif bakım evde bakım, hastanede spesifik veya konvansiyonel ünitelerde yatarak bakım, gününbirlik hastane ve poliklinik bakımı, acil ve dinlendirme bakımı gibi kapsamlı bir uygulamayı içerebilir. Temelde bütün bunlar hastaların ve yakınlarının değişen ihtiyaçlarına ve isteklerine odaklanmalıdır.

Palyatif bakımın verileceği yerin belirlenmesinde hastanın ve/veya yakınının ihtiyaçları, istekleri, öncelikleri ve inançları öncelik taşır. ABD ve Avrupa'daki kanserli hastaların çoğunun yaşamlarının son günlerini evlerinde geçirmeyi istemelerine karşın, gelişen klinik veya sosyal nedenlerle bu hastaların büyük kısmının yaşamları hastanelerde veya palyatif bakım veren servislerde sonlanmaktadır. Bu durumu Türkiye'de de benzer olduğu söylenebilir. Yıldırım ve Tanrıverdi tarafından yapılan bir çalışmada, ölümlerinden önceki son haftalarda acil servise başvuran kanserli hastaların çoğunun akciğer kanserli hastalar olduğu bildirilmiştir. Yine, Tanrıverdi ve arkadaşlarına ait diğer bir çalışmada, acil servise başvuran kanserli hastaların çoğunun ileri evre akciğer kanserli hastalar ve en sık semptomun da nefes darlığı ve ağrı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada bu hastaların çoğunun hastaneye yatarak palye edildiği ve yaşamlarının son anını hastanede geçirdikleri bildirilmiştir. Bütün dünyada palyatif bakımın verileceği yer konusundaki kararın hasta ve/veya yakınları tarafından verilmesi ilkesine karşılık bu, uygulamada böyle değildir ve bunun benzer nedenleri olduğu düşünülmektedir. Bu durumu açıklayabilecek en önemli sorunlar palyatif bakımın verileceği yerin yapılanmasındaki güçlükler ve bu yapılanmada yer alan profesyonel yardımın sağlanabilmesindeki engeller olabilir.

Palyatif bakım yapılanmasında hizmet gereksinimleri, değişik düzeydeki personel gereksinimleri ve gönüllüler dahil değişik meslek gruplarından kişilerin eğitimiyle ilgili ihtiyaçların karşılanması, ancak ulusal sağlık politikalarında yapılacak değişikliklerle yerine getirilebilir. Gereksinimlerin değerlendirmesinde, ulusal veya bölgesel idareler, geniş kapsamlı ve gerçekçi palyatif bakım stratejilerinin planlanması ve yürütülmesinde profesyoneller, hastalar ve aileler ile yakın işbirliği içinde olmalıdır. Bu işbirliği içinde resmi olmayan bakım vericiler tarafından verilen bakımın desteklenmesi, verdikleri bu bakım sürecinde kendi meslekleri ile ilgili olabilecek ekonomik, sosyal ve idari sıkıntıların giderilmesi ve bu hizmetleri için geçerli bir izin belgesinin sağlanması önemli girişimler olarak sayılabilir.

Palyatif bakımın verildiği merkezlerde profesyonel bakımın sağlanması için, ulusal sağlık politikasının ilgili yasalarında ve ekonomide de bazı düzenlemeler yapılması gerekir. Bu düzenlemeler, hizmet verenlerin hastaların bakımında gerekli olan ilaçları ve yaklaşımları güvenle uygulamalarını kolaylaştıracaktır. Bu merkezlerde hizmet verenlerin hastanın ve yakınlarının ihtiyaçlarını en kısa sürede ve doğru şekilde karşılayabilmeleri için, multidisipliner yaklaşımın diğer profesyonelleri ile kolayca iletişime geçebilmeleri de önemli bir unsurdur. Uzman palyatif bakımı, bütün hastalar için, hangi zaman ve koşulda olursa olsun ihtiyaç duyulduğunda mevcut olmalıdır. Bu noktada, ulusal düzeyde palyatif bakımın gelişiminde liderlik ve sorumlulukların paylaşımının yapıldığı uygun hizmet koordinasyonu sağlanmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için bölgesel oluşumların yapılandırılması düşünülebilir.

Palyatif bakım hizmetlerinin verileceği yerlerin yapılandırılmasında DSÖ'nün palyatif bakım tanımında yer alan temel ilkelerin dikkate alınması önem taşır. Bu temel ilkeler şu şekilde sıralanabilir:

- Ağrı ve diğer semptomların giderilmesi,
- Yaşamın desteklenmesi ve ölümün normal bir süreç olarak değerlendirilmesi,
- Ölümün ne hızlandırılmasına ne de yavaşlatılmasına niyet edilmesi,
- Hasta bakımının psikolojik ve ruhsal yönlerinin göz önüne alınması,
- Hastanın ölümüne kadar mümkün olduğu kadar aktif yaşamasına yardım edecek olan destek sisteminin sağlanması ve sunulması,
- Hasta ailesinin hastalık ve yas süreci ile başa çıkabilmesi için gerekli olan destek sisteminin sağlanması,
- Hasta ve ailesinin, yas için rehberlik dahil olmak üzere, tüm gereksinimlerinin desteklenmesi için ekip yaklaşımının oluşturulması,
- Hayat kalitesinin ve dolaylı olarak hastalık seyrinin olumlu yönde etkilenme olasılığının artırılması,
- Hastalığın erken döneminde, yaşamı uzatabilecek tedavi yöntemleri olan kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerle birlikte uygulanabilir olarak kabul edilmesi.

Bütün dünya tarafından kabul edilen bu temel ilkelere dayanılarak, palyatif bakım ünitelerinin yapılandırılmasında bakım verenlerin profesyonel eğitimlerine göre üç farklı yaklaşım üzerinde durulur. Bunlar temel palyatif bakım yaklaşımı, genel palyatif bakım yaklaşımı ve uzman palyatif bakım yaklaşımı olarak sıralanabilir.

Temel Palyatif Bakım Yaklaşımı

Bütün sağlık çalışanları palyatif bakımın ilkelerini tanımalı, günlük pratiklerinde uygun şekilde kullanmalıdır.

Genel Palyatif Bakım Yaklaşımı

Bazı sağlık çalışanları, sadece bu konuyla ilgilenmeseler bile, palyatif bakım alanında ek eğitim ve uzmanlığa sahip olabilirler. Bu personelin çalışmaları "genel palyatif bakım" olarak adlandırılır.

Uzman Palyatif Bakım Yaklaşımı

Esas eğitim ve hizmet alanı palyatif bakım verme olan uzmanlıktır. Daha karmaşık ve zaman gerektiren bakım gereksinimi olan hastalarla uğraşır ve daha üst düzeyde eğitim, personel ve kaynak gerektirir.

Sonuç olarak DSÖ, Avrupa Birliği sağlık komisyonu ve 1996 yılında yayınlanan İrlanda Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanseri Stratejisi tavsiyeleri göz önüne alındığında, palyatif bakım ünitelerinin yapılandırılmasında en temel ilkeler şu şekilde sıralanabilir:

- Hastalara, nerede bakılmak ve son günlerini nerede geçirmek istediklerine dair fikirlerini dile getirebilmeleri için gerekli teşvik yaklaşımının sunulması,
- Sunulan palyatif bakım hizmetinin hastaların klinik durumları ve kişisel tercihlerine göre bir bakım yerinden bir diğerine geçilmesine olanak sağlaması,
- Bütün hastaların gerektiği zaman uzman palyatif bakıma ulaşabilmesine olanak sağlaması.

Palyatif bakım ünitelerinin yapılandırılması, bu hizmetin sunulacağı yerlerde multidisipliner profesyonel tıbbi bakımın yeterli şekilde planlanmasını ve bu yerlerin fiziksel koşullarının uygun şekilde sağlanmasını içerir.

Palyatif Bakım Ünitesinin Multidisipliner Profesyonel Tıbbi Bakım Yönünden Yapılanması

Palyatif bakım hizmetinin verildiği yerler evler, vakıf yurtları, yaşlı bakım yurtları, hastaneler ve terminal bakım üniteleri olarak sıralanabilir.

Nerede olursa olsun palyatif bakımda, ağrı ve semptom tedavisinde optimal düzeydeki kontrolün sağlanmasına ve elde edilen optimal yanıtın devam ettirilmesine büyük önem verilir. Bu nedenle her hastanın bireysel olarak ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi ve hastaların gereken her ilaca ulaşabilmesinin sağlanması hedeflenir. Böylece hastaların ölüm anına kadar yararlı, üretken ve doyumlu bir şekilde yaşamaları mümkün kılınır ve teşvik edilir. Ancak bunun için hastalara fiziksel, psikolojik ve maneviyat yönünden yeterli ve uygun rehabilitasyon sağlanmalıdır. Buna karşılık, hastaya yararı olmayan ve yük getiren tedavilerin ve girişimlerin sürdürülmesi zorunlu değildir. Bu noktada palyatif bakımın etik kuralları ve yasalar karşısında net bir şekilde tanımlanması çok önemlidir. Nitekim özgün palyatif bakımda ötenazi ve hekim yardımıyla intihar kabul gören tanımlamalarda yer almaz.

Palyatif bakım hasta bakımının psikolojik, sosyal ve manevi yönlerini de kapsar. Yüksek kalitede fiziksel bakım önemli olmakla birlikte, tek başına yeterli değildir. Fiziksel ve psikososyal destek bu hastalara ölüme kadar mümkün olduğunca aktif yaşamalarını sağlayacak destek sistemleri sunar. Bu hedeflerin hasta tarafından seçilmesi ve bu hedeflere ulaşmada tıbbi personelin hastaya destek olması ve yol göstermesi, palyatif bakımın esas ilkesidir. Bu nedenle palyatif bakım ünitesinde hizmet verenlerin, bu ilkelere uygun davranması beklenir. Palyatif bakım ünitelerinin bu konudaki yapılandırılmalarında esas hedef bu konuda yetkin bir ekibin oluşturulmasıdır. Palyatif bakım döneminde ortaya çıkan karmaşık ve çok çeşitli sorunlarla tek bir kişinin başa çıkması zor olacağından, en uygun yaklaşım, bu sürecin gerekli eğitimi almış, birbiriyle uyumlu bir ekip tarafından yürütülmesidir. Bir hekim, bir hemşire ve bir sosyal görevliden oluşan çekirdek kadro gerekli bakımı sağlasa da, çoğu zaman tıbbi, hemşirelik ve ilişkili profesyonellerden katkı da gerekli olur. Böyle bir takımın birbirine bağlı olarak çalışabilmesinde, amaç ve hedeflerin ortak olması ve etkili, hızlı iletişim kurulması kilit önem taşır.

Palyatif bakımda uzmanlaşmış ile uzmanlaşmamış merkezlerin ayırımı yararlıdır. Uzmanlaşmamış geleneksel merkezler palyatif bakımı, kendi asıl işleri olmadığı halde bu konuda yetkin bir uzmana ulaşmaksızın bireysel olarak yaparlar. Bu merkezler bölge bakım merkezleri, pratisyen hekimler, evde bakım ekipleri, iç hastalığı klinikleri ve bakım evleridir. Bu bakımda hizmet vericiler palyatif bakım açısından yetkin olmayan gönüllüler, hemşireler, pratisyen hekimler ve palyatif bakım uzmanları dışındaki uzman hekimlerdir. Ancak birçok hekim ya da merkez kanserli hastanın palyatif bakımından mümkün olduğunca kaçır ve bu bakımın en basit ilkelerini dahi yerine getirmek için sorumluluk almaz. Bu nedenle palyatif bakım ünitelerinin yaygın ve ulaşılabilir şekilde yapılandırılması, palyatif bakım gereken hasta ve yakınlarının ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli bir rol oynar. Son yıllarda, palyatif bakım kavramının giderek önem kazandığı bir alan da yoğun bakım üniteleridir ve bu durumda DSÖ tarafından belirlenen ve benimsenen temel ilkelerin çok uzağında bir bakım hizmeti sağlandığı düşünülebilir.

Uzmanlaşmış servisler, palyatif bakım için düzenlenmişlerdir ve ekipleri bu konuda özel eğitim almıştır. Bu servisler birinci basamak hizmetleri (ev bakımı, hastane ve rehabilitasyon hizmetleri) içinde yer almazlar, ama hastaların gereksinimleri ve sorunların niteliğine göre destek ve katkıda bulunurlar. Hasta nerede ve ne zaman olursa olsun, eğer gereksinimi varsa gecikmeden bu hizmete ulaşmalıdır.

Spesifik palyatif bakım hizmetleri ise en sık, yataklı hasta klinikleri, hastanelerdeki palyatif bakım ekipleri, ev bakım ekipleri, gündüz bakım üniteleri, evde verilen hastane bakımında ve polikliniklerdeki uzmanlar tarafından verilir.

Uzman palyatif bakım servislerinin/ünitelerinin temel ve tek hizmeti palyatif bakımdır. Bu merkezlerin en belirgin özellikleri eğitim görmüş, üst düzeyde mesleki becerisi olan personele ve yüksek personel/hasta oranına sahip olmalarıdır. Uzmanlaşmış palyatif bakım servislerinin temel özellikleri, İngiltere’de Ulusal Hasta Bakım ve Uzmanlaşmış Palyatif Bakım Hizmetleri Kurulu tarafından, İrlanda’da ise Ulusal Palyatif Bakım Öneri Komitesi tarafından belirlenmiştir. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- Hasta ve yakınlarına sağlanan fiziksel, psikolojik ve sosyal destek, birkaç dalda uzmanlaşmış çok sayıda profesyonelin bir ekip olarak çalışması ile sağlanmalıdır,
- Çok-elemanlı uzmanlaşmış bir ekipte, bu ekibi yönlendiren özel eğitim almış en az bir kişi bulunmalı ve palyatif bakım konusunda uzmanlaşmış olmalıdır,
- Hasta izlem programına hastaların yanı sıra hastaya bakan yakınları da alınmalıdır,
- Nerede tedavi olmak ve nerede ölmek istedikleri konusunda hastaların istekleri mutlaka sorulmalıdır,
- Bakıcılar ve aileler hastalık ölüme yaklaşıyorken bilgilendirilmeli ve bu süreçteki ihtiyaçları konusunda yardım verilmelidir,
- Primer sağlık çalışanları, hastane ve ev bakım servisleri, gerektiğinde hastaya yardım için birlikte ve koordinasyon içinde çalışmalıdır,
- Gönüllülerin yardım isteği dikkate alınmalı ve onlardan uygun şekilde yararlanılmalıdır,
- Palyatif bakım servislerinin dolaylı veya dolaysız olarak dışardan akademik eğitim verme ve meslek içi eğitim verme görevleri olmalıdır,
- Verilecek eğitim ve öğretimin standartları önceden belirlenmiş olmalıdır,
- Kalite kontrol programları kapsamında yapılan tüm uygulamalar daima kontrol altında olmalıdır,
- Uygulanan tedavileri ve sonuçlarını değerlendiren klinik gözlemci ve araştırma programları geliştirilmeli ve düzenli raporlar sunulmalıdır.

İngiltere’de, Ulusal Hasta Bakım ve Uzmanlaşmış Palyatif Bakım Hizmetleri Kurulu, bu servislerde aşağıda belirtilen personelin tam gün, yarım gün veya mevsimlik olarak görevlendirilmesini önermektedir:

- psikoterapist
- sosyal hizmet uzmanı
- hastalar, aileler ve bakıcıların psikolojik gereksinimlerini karşılamak için özel eğitim almış elemanlar
- cenaze kaldırma işleri ile ilgili eleman
- din adamı
- dil ve konuşma terapisti
- diyetisyen/klinik beslenme uzmanı
- eczacı
- destek tedavisi uzmanı
- gönüllü koordinatör
- eğitim elemanı
- diğer gerekli yönetim, sekreter ve genel destek elemanları

Uzman palyatif bakım üniteleri hasta ve yakınlarına tıbbi, psikolojik, sosyal ve manevi yönden geniş bir yelpaze içinde en uygun seçenekleri sunmalıdır. Servisler, hastaların, klinik ihtiyaçları ve personel tercihleri doğrultusunda bir bakım ünitesinden diğerine kolaylıkla geçebileceği biçimde kurulmalıdır. Bu üniteler hizmet koşulları dikkate alındığında aşağıdaki şekilde yapılırlar:

- Yataklı hasta servisleri kökenli palyatif bakım üniteleri (bu yapılanmada palyatif bakım hizmeti için özel yataklar tahsis edilmiştir ve bu ünitelerin yüksek eğitim almış disiplinlerarası ekiplere ihtiyaçları vardır.)
- Hastane kökenli palyatif bakım üniteleri (Bir hastane ortamı içinde sıklıkla iç hastalıkları uzmanı veya genel cerrahın birinci derecede sorumluluk taşıdığı ancak uzman palyatif bakım personelinde de sık sık öneri ve destek alınan ünitelerdir.)
- Toplum-kökenli palyatif bakım üniteleri (Bakım evleri veya bakım yurtları olarak tanımlanabilir ve genellikle uzman palyatif bakım ekibi bu yerleri düzenli olarak ziyaret eder ve önerilerde bulunur.)
- Gündüz bakım birimleri (olanakları) (Bu tür bakım, yataklı üniteler, bakım evleri veya diğer ünitelerde verilebilir ve hastalar palyatif bakım için bu yerlere haftada bir veya birkaç gün gidebilirler. Bu servislerde kan transfüzyonu, ağrı tedavisi, semptomatik tedavi gibi tıbbi destekler, duş ve banyo gibi sosyal hizmetler, fizyoterapi/mesleki eğitim terapisi gibi rehabilitasyon, masaj gibi rahatlatma veya diğer sanatsal hizmetler yer alır.)
- Poliklinikler

Uzmanlaşmış yataklı bakım üniteleri genellikle 10-15 yataklı servislerden oluşur ve hastalar, şikâyetlerinin yoğunluk derecesine göre geçici olarak yatırılır veya ölüncüye

kadar orada kalırlar. Bu ünitelerin bakım hizmeti vermenin yanı sıra eğitim ve araştırma fonksiyonları da vardır. Hastane içinde yer alıp, diğer disiplinlerden hasta alırlar ve mevcut tıbbi olanaklardan yararlanırlar veya tamamen bağımsız çalışırlar. Bağımsız olarak yapılanmış palyatif bakım üniteleri, bakım hizmeti için gerekli teknolojik olanakları kullanmak üzere bir hastane ile yakın bağlantı içinde olmak zorundadır.

Ev bakım ekiplerinin görev ve çalışma şekilleri genel olarak hastane ekiplerinin-kine benzer. Bu ekipler, kendi evlerinde, bakım evlerinde veya diğer toplum örgütlerine ait vakıf yurtlarında yaşayan hastalar özel bakıcılara ihtiyaç duydukları zaman devreye girerler.

Bağımsız ev ve hastane ekiplerinin yataklı ünitelere bağlı olarak çalışması veya en azından sıkı işbirliği içinde olması gerekir. Resmi veya gayri resmi olarak bu tür bağlantıların bulunması ve onlara tıbbi destek ve sürekli eğitim verilmesi, hasta bakım hizmetlerinin devamlılığını ve kalitenin artırılmasını sağlar.

Palyatif bakım ünitesinde hizmet veren profesyonellerin bakım alan hastaların istekleri doğrultusunda tıbben gerekli olan sınırları bilmeleri ve aşırı tedavi yapma eğilimine girmemeleri gerekir. Ağrı ve acıyla başa çıkmanın tek yolunun tedavi olduğunu ancak toplam ağrının (ayrıca ölüm korkusu, ayrılma endişesi, yalnızlık, başkalarına yük olma, varoluşçu sorunlar vb.) sadece tedavi ile yönetilemeyeceğini bilmeleri önemlidir.

Beauchamp ve Childress tarafından, doktorlara ve bakım veren başka kişilere ait dört ilke tanımlanmıştır; bunlar otonomiye saygı, yarar, zararsızlık ve adalet olarak sıralanmıştır. Bu ilkeler DSÖ'ye ait palyatif bakım tanımıyla örtüşmektedir. Ancak bu dört ilke tıbbi etik bakımından palyatif bakım hizmetinde yetersiz kalabilir.

Palyatif bakım üniteleri, semptomlara yönelik destek tedavisini, herhangi bir problem gelişmeden önlem alacak şekilde başlatmak üzere yapılmalıdır. Bu nedenle palyatif bakım planları, kanserle veya eşzamanlı hastalıklarla ilişkili önemli semptomları, gelişebilecek yeni semptomları ve mevcut ya da ileride ortaya çıkabilecek psikososyal ve ruhsal problemleri kapsamalıdır. Eğer bu sistemli ve sürekli bir biçimde yapılırsa gereksiz krizleri ve hastane yatışlarını önlemek mümkün olabilir.

Gelişmiş bakım planlaması içinde genellikle, ileri talimatları tartışma, hayatın sonuyla ilgili tıbbi ve sosyal kararları düşünme, yararsız medikal tedavileri kesme, muhtemel hayat kısaltıcı ağrı ve semptomlarla başa çıkma ve terminal sedasyon yer alır. Bu kararların etik anlamı konusundaki fikirler doktorlar arasında farklılık gösterse de, profesyonel bakım verenler hastalarıyla bu konularda açık bir şekilde konuşabilmelidirler.

Palyatif bakım ünitesinin multidisipliner yapılanmasında bir diğer unsur telefon yardım hattının oluşturulmasıdır. Bu iletişim ağıyla hasta bakımı yapan görevlilere telefon aracılığıyla destek verilir ve onlara mobil ekipler veya yataklı üniteler gibi palyatif bakımda uzmanlaşmış servislere kolaylıkla ulaşabilmeleri için yol gösterilir.

Palyatif Bakım Ünitesinin Sahip Olması Gereken Fiziksel Koşullara Ait Yapılanma

Palyatif bakım üniteleri, palyatif bakım tanımına uygun şekilde ve multidisipliner tıbbi bakımın bütün gereklerini yerine getirecek bir konumda yapılanmalıdır. Bu yapılanmada hem palyatif bakım ünitesinin yer aldığı yer doğru seçilmeli, hem de ünitenin iç mekanı fonksiyonel ve fiziksel olarak standart ve tam teşekküllü olmalıdır. Bazı ülkelerde "hospis" sistemi olarak da tanımlanan uzman palyatif bakım ünitelerinin doğrudan bir hastane içinde veya bir hastaneye yakın bir konumda yer alması önerilmektedir. Buradaki amaç, uzman palyatif bakım ünitelerinde veya diğer palyatif bakım merkezlerinde hastanın isteği ve tıbbi gerekliliği halinde, en uygun tıbbi veya cerrahi tedavinin ve radyolojik tetkik veya lokal tedavi işlemlerinin doğru, uygun ve hızlı bir şekilde yapılabilmesidir.

Palyatif bakım ünitelerine ulaşımın rahat ve kolay olması, bu ünitelerden gerektiği zaman diğer merkezlere hastaların nakil işlemlerinin kolaylıkla yerine getirilmesi; ayrıca park, depolama, yemek hizmetleri, cenaze işlemleri, bakım sağlayan hasta yakınlarının merkeze kolaylıkla gelip gitmelerini sağlar. Yine hasta yakınları için gerektiğinde rahatlayabilecekleri ortamların sağlanmış olması, bu ünitelerin genel fiziksel yapılanmalarının ana ilkelerindedir.

Palyatif bakım ünitelerinin fonksiyonel ve fiziksel yapılanması bakım alan hastaların tıbbi, psikolojik, sosyal ve manevi yönden yoğun bir şekilde rehabilite edilmelerini sağlayacak şekilde olmalıdır.

Birçok ülkede, bazı palyatif bakım üniteleri ayrı odalarda tek başına bakım verilecek şekilde yapılanmışken, bazı ünitelerde bu yapılanma dört yataklı odalar veya tek bir hemşire gözlem masası tarafından takip edilen yoğun bakım ünitesi şeklinde 10-12 yataklı servisler olarak şekillendirilmiştir. Oda ve yatak sayısı bakımından yapılanma nasıl olursa olsun, bütün ünitelerde bakım gören hastaların yattıkları odalar kişisel vücut bakımları, sosyal aktiviteleri veya hobilerinin devamlılığı, yakınları ile yapacakları görüşmelerin rahatlığı ve tıbbi müdahaleler bakımından en uygun koşulları sağlamalıdır. Bu odaların sessiz, enfeksiyon yönünden korunaklı, semptomların kontrolü ile takipleri için teknik donanımlı ve acil durumlar veya ihtiyaç duyulduğunda ilgili bakım personeline rahat ulaşmayı sağlayacak elektronik aksamı olması önerilmektedir. Odaların oksijen desteği, gereken durumlarda ventilatör ve monitör sisteminin uyum sağlayabileceği ve hasta güvenliğini ön planda tutacak şekilde biçimlendirilmiş olması önemlidir.

Enfeksiyon durumunda veya hastanın talebi doğrultusunda, ağır klinik durum ya da son dönemde izole edilmiş odaların yer alması uygundur. Tek yataklı odalar veya izole odalarda yatan hastalar ile hemşireler arasında gözlem ile iletişimde sıkıntı ve kısıtlama olduğu düşüncesiyle, bakım gören hastaların tek bir hemşire istasyonundan

yönetilmesi gerektiğini ileri sürenler de olmuştur. Tıbbi tedavi için kullanılan ilaç hazırlama odalarının da ayrı, havadar, temiz, tıp ve hemşirelik bakım prosedürlerine uygun, enfeksiyondan korunaklı, kolay ulaşılabilir mekanlar olması oldukça önemlidir.

Türkiye’de Palyatif Bakımda Güncel Durum

Palyatif bakım kavramı son yıllarda ülkemizde oldukça önemli bir noktaya gelmiş ve sağlık çalışanları arasında farkındalık oranı yükselmiştir. Yakın geçmişte bile palyatif bakımla ilgili gelişmelerin oldukça yavaş ilerlediği ülkemizde, özellikle ağrı palyasyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1998 yılında anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı Dr. Serdar Erdine tarafından kurulan Ağrı Derneği’nin girişimleriyle başlamıştır. Aynı dönemlerde medikal onkoloji uzmanı Dr. Şeref Kömürcü tarafından onkolojide palyatif bakım kavramı üzerinde durulmuş ve bu girişimlerin ardından 1999’da Türk Onkoloji Grubu Derneği bünyesinde Dr. Özgür Özyılkan, Dr. Filiz Çay Şenler ve Dr. Deniz Yamaç’ın da üye olduğu Destek Tedaviler Çalışma Grubu kurulmuştur. Bu kişiler ve daha sonra aralarına katılan Dr. Tuğba Yavuzşen, Dr. Serdar Turhal, Dr. Necati Alkış gibi diğer tıbbi onkoloji uzmanlarının da çabasıyla tıbbi onkologlar arasında palyatif bakımın farkındalığı önemli ölçüde artmıştır. Aynı grup uluslararası tıbbi onkoloji ve palyatif bakım dernekleri ile yoğun ilişkiler kurarak palyatif bakım çalışmalarını yürütmekte ve Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi ve diğer kurum, kuruluş ve derneklerle yakın bağlantı içinde ülkemizde palyatif bakımın gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Türkiye’de palyatif bakım kavramının son birkaç yılda gözle görülür şekilde artmasının ana nedeni Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı tarafından yürütülen Palya-Türk projesidir. Bu projenin hayata geçirilmesi için oldukça yoğun girişimlerde bulunulmuştur ve artık son hali ile yönetmelik şeklinde klinik pratiğe geçirilmeye başlanmıştır. Bu proje kapsamında belirli merkezlerde palyatif bakım üniteleri kurulmuş ve bu ünitelerin yaygınlaştırılması için yoğun çalışmalara başlanmıştır. Gültekin ve arkadaşlarına ait 2010 yılındaki bir çalışmada, Palya-Türk projesi, “Esas olarak Palya-Türk aile hekimliği üzerine kurulu ve KETEM’ler ve sivil toplum örgütleri ile desteklenen, primer olarak hemşire bakımı üzerine oturtulan bir sistem olup, ülkemizin mevcut sosyo-kültürel yapısına en uygun sistem gibi durmaktadır,” şeklinde tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda bu tanımın geliştirilerek palyatif bakım ünitesi ilkelilerinin de örtüştüğü daha geniş çaplı çalışmalar yürütülmüş ve günümüzde palyatif bakım ünitesi iç hastalıkları, tıbbi onkoloji, göğüs hastalıkları, anesteziyoloji, nöroloji ve fizik tedavi uzman doktor sorumluluğunda bir ekip tarafından yürütülecek şekilde getirilmiştir. Kansere palyatif bakımının esas yürütücüsünün tıbbi onkoloji uzmanı olması gerektiği aşikardır. Palyatif bakım ünitelerinde multidisipliner profesyonel tıbbi

ekibin sorumluluğu, iletişimdeki ortak paydası ve kanserde son dönem kararlarının verilmesinde tıbbi yeterlilik gibi konularda bir tıbbi onkoloğun yer alması, palyatif bakım hizmeti ilkelerini daha fazla karşılıyor olabilir.

Günümüzde özellikle morfin türevi analjeziklerin birçok formuna ulaşamaması, palyatif bakımın önemli bir ayağının eksikliği anlamına gelmektedir. Bununla ilgili olarak yürütülen çalışmaların günümüzde halen devam ettiği göz önüne alındığında, kanserde ağrı tedavisinin yakın gelecekte optimal şartlarda yapılacağı düşünülmektedir.

Palyatif bakımın ilkeleri ve bakım hizmetlerinin uygulanabilirliği hakkında aile hekimleri, pratisyen hekimler ve diğer branşlardaki uzmanların eğitimlerinin sağlanması, kanserli hastalarda palyatif bakımın en uygun şekilde yapılabilmesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle gerek Türk Onkoloji Grubu Derneği Destek Tedaviler Çalışma Grubu'nun gerekse de Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ile Anadolu Tıbbi Onkoloji Derneği'nin seminer, sempozyum ve kursları, onkoloji uzmanları için yoğun bir eğitim kaynağı olmayı sürdürmektedir. Nihayetinde palyatif bakımın öneminin vurgulanması için 2014 yılında yapılan Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde iç hastalıkları uzmanları için kanserde destek tedaviler kursu da bu eğitim amacını uygun şekilde karşılamıştır.

Yakın gelecekte, kanser hastalarının palyatif bakımlarının optimal koşullarda sağlandığı ve tıbbi onkoloji uzmanlarının bu bakımdan sorumlu ekibin içinde ve tam ortasında yer alacağı bir sistemin yerleştiği bir palyatif bakım politikası benimsenebilir. Bunun için palyatif bakımın önündeki engellerin aşılması oldukça önemlidir. Dr. Şeref Kömürcü tarafından 2011 yılında yazılan bir makalede, ülkemizde palyatif bakım ile ilgili olası engeller toplum ve sağlık çalışanlarının palyatif bakım hakkındaki farkındalıklarının yetersizliği, palyatif bakımın anti-kanser tedaviden ayrı tutulması, opioidlere ulaşımın zor olması, ekonomik destek yetersizlik, eğitimli sağlık çalışanlarının eksikliği, kaynakların uygunsuz dağılımı ve palyatif bakım ile ilgili yasaların yetersizliği şeklinde sıralanmıştır.

Akciğer Kanserli Hastanın Yönetiminde Palyatif Bakım Ünitesi Yapılanması

Akciğer kanserleri, neden oldukları birçok fiziksel, fonksiyonel ve psikolojik semptom nedeniyle yaşam kalitesini bozan kanserler arasında ilk sıralarda yer alır. Primer kitlenin akciğerde yerleşim yeri ve büyüklüğü, akciğerdeki metastatik lezyonların sayısı, yeri ve büyüklüğü, uzak metastazların varlığı, paraneoplastik sendromlar ve vena kava süperior sendromu gibi etkenler, bu semptomların çeşitlilik ve şiddetinden sorumludur. Ayrıca öncesine ait kronik bronşit ile amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve çoğu olgunun kısa süre önce sigarayı bırakmış olması veya hâlâ içiyor olması ve cerrahi, radyasyon tedavisi ve kemoterapötiklerin akut veya kro-

nik yan etkileri, bu semptomların kötüleşmesinde ve yaşam kalitesinin azalmasında önemli rol oynayabilmektedir. Bu nedenle akciğer kanserli hastaların tanı anından yaşamın son anına kadar palyatif bakım ile izlenmesi oldukça önemlidir. Nitekim akciğer kanserli hastaların tedavi seçeneklerindeki artışa rağmen %75'inden fazlasında kür elde edilemiyor olması, bu hastaların fiziksel ve psikolojik yönden oldukça yoğun şekilde palyatif bakıma ihtiyaç duyduklarını bizlere anımsatmalıdır.

Akciğer kanserli hastalarda, özellikle halsizlik, nefes darlığı, hemoptizi, kilo kaybı, disfaji ve ağız kuruması ilk sıralarda olmak üzere semptomatik tedavi, palyatif bakımın esas amacını oluşturur. Bu hastalarda sık görülen nefes darlığının yol açtığı boğulma veya nefessiz kalma hissinin yol açtığı anksiyete ve ölüm korkusu, psikolojik desteğin de ne kadar önemli olduğunu gösterir.

Evde oksijen tüpüyle nefes darlığını gidermeye çalışmanın zorluğu düşünülürken ve birçok akciğer kanserli hastanın dispne ve ağrı yüzünden sık sık acil servislere başvurduğu göz önüne alındığında, evde bakımı da içeren bütün palyatif bakım ünitelerinin bu hastaların nefes alamama korkularını giderecek şekilde yapılandırılması önem taşır. Birden fazla semptomun aynı anda görülebildiği bu hastalarda polifarmasinin de, önemli yan etkileriyle yaşam kalitesini azaltabileceği bilinmelidir.

Palyatif bakım ünitesinin akciğer kanserli hastaların semptomlarını azaltıcı yönde yapılandırılması için, hasta bakımlarının yapıldığı mekanların sessiz, temiz ve nemli havayla havalandırılan, serince, fazla kalabalık olmayan ve tüm acil tedavi ve girişimlere kolaylıkla ulaşabilecek bir konumda olması gerekir. Sık sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları görülebilen bu hastalarda enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi ideal bir yaklaşım olacaktır. Ağrı palyasyonunda opioidler ile ilgili önyargıların kırılması ve bu konuda sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi önemli bir adımdır.

Sonuç

Bütün kanserli hastalarda olduğu gibi akciğer kanserli hastalarda da semptom kontrolü ve son dönemdeki bakım önemlidir. Bu hastalarda palyatif bakımın optimal şartlarda yerine getirilmesi, yaşamlarının son anına kadar yaşam kalitelerinde kötüleşmeyi engelleyecektir. Ülkemizde palyatif bakım hizmetlerini, hem hasta ve yakınlarına hem de sağlık çalışanlarına yoğun bir şekilde tanıtmak, kanserli hastaların palyatif bakımlarında önemli gelişmeler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Barzansky B, Veloski JJ, Miller R, Jonas HS. Education in end-of-life care during medical school and residency training. *Acad Med* 1999; 74: S102-4.

2. Billings J, Block S. Palliative care in undergraduate medical education. Status report and future directions. *JAMA* 1997; 278: 733-8.
3. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9.
4. Clark D, Wright M. Transitions in end of life care: Hospice and related developments in Eastern Europe and Central Asia. *BMJ* 2003; 326: 228.
5. Cohen J, Houttekier D, Onwuteaka-Philipsen B, et al. Which patients with cancer die at home? A study of six European countries using death certificate data. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2267-73.
6. Crigger BJ. Declaration of Helsinki revised. *IRB* 2000; 22: 10-1.
7. Cummings I. The interdisciplinary team. In: Hanks GW, Doyle D, Macdonald N, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 4th ed. New York/Tokyo: Oxford University Press; 2009.p.245-50.
8. Elsey B, McIntyre J. Assessing a support and learning network for palliative care workers in a country area of South Australia. *Aust J Rural Health* 1996; 4: 159-64.
9. European Association of Palliative Care. *EAPC atlas of palliative care in Europe*. Houston, TX, IAHPC Press, 2007.
10. Foley KM. Misconceptions and controversies regarding the use of opioids in cancer pain. *Anticancer Drugs* 1995; 6 (Suppl 3): 4-13.
11. Foley KM. Controlling the pain of cancer. *Sci Am* 1996; 275: 164-5.
12. Fürst CJ. Perspectives on palliative care: Sweden. *Support Cancer Care* 2000; 8: 441-3.
13. Grande GE, Todd CJ. Why are trials in palliative care so difficult?. *Palliat Med* 2000; 14: 69-74.
14. Gomes B, Higginson IJ. Factors influencing death at home in terminally ill patients with cancer: systematic review. *Br Med J* 2006; 332: 515-21.
15. Gultekin M, Ozgul N, Olcayto E, Tuncer AM. Türkiye'de palyatif bakım hizmetlerinin mevcut durumu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2010; 1: 1-6.
16. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
17. Hardy JR. Placebo-controlled trials in palliative care: the argument for. *Palliat Med* 1997; 11: 415-8.
18. Hearn J, Higginson IJ. Development and validation of a core outcome measure for palliative care: the palliative care outcome scale, Palliative Care Core Audit Project Advisory Group. *Qual Health Care* 1999; 8: 219-27.
19. Hegedüs K. Legal and ethical elements of hospice-palliative services in Hungary. *Progress in Palliative Care*. 2000; 8:17-20.
20. Hegedüs K, Szy IE. Palliative care of terminally ill cancer patients, 2002. Budapest, Hungarian Hospice-Palliative Association. Available from: URL: <http://www.hospice.hu/en/programs/archives/113>. (Available date 22.10.2014).
21. Higginson IJ, McCarthy M. Validity of the support team assessment schedule: do staffs' ratings reflect those made by patients or their families? *Palliat Med* 1993; 7: 219-28.
22. Higginson IJ, Sen-Gupta GJA. Place of care in advanced cancer: a qualitative systematic literature review of patients preferences. *J Palliat Med* 2000; 3: 287-300.
23. Jeffrey D. The ethics of palliative care: European perspectives. *J Med Ethics* 2005; 31: 9.
24. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002; 20: 48-52.
25. Kaasa S, de Conno F. Palliative care research. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 8): 153-9.
26. Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, et al. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol*

- 2000; 27: 24-33.
27. Komurcu S. Palliative Care in Cancer. In: Tuncer AM, rf. Cancer Control in Turkey. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2009.p.299-304.
 28. Komurcu S. Current status of palliative care in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33 (Supp1): 78-80.
 29. Kömürçü Ş, Erkişi M, Bavbek S, et al. Palyatif bakım organizasyonu ile ilgili Avrupa Birliği Bakanlar Tavsiye Raporu Rec (2003) 24. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2004.
 30. Lock A, Higginson IJ. Patterns and predictors place of cancer death for the oldest old. *BioMed Central (BMC) Palliative Care* 2005; 4: 6.
 31. McCarthy M, Higginson I. Clinical audit by a palliative care team. *Palliat Med* 1991; 5: 215-21.
 32. Mitchell G, Price J. Developing palliative care services in regional areas. The Ipswich Palliative Care Network model. *Aust Fam Physician* 2001; 30: 59-62.
 33. Mularski RA, Bascom P, Osborne ML. Educational agendas for interdisciplinary end-of-life curricula. *Crit Care Med* 2001; 29 (Supp 2): N16-23.
 34. Parkes CM. Bereavement counseling: does it work?. *BMJ* 1980; 281: 3-6.
 35. Report of the National Advisory Committee on Palliative Care, 2001. Available from: URL: <http://www.lenus.ie/hse/bitstream/10147/42522/1/11890.pdf>. (Available date: 22.10.2014).
 36. Schmitt R. Quality of life issue in lung cancer: new symptom management strategies. *Chest* 1993; 103 (Suppl 1): 51-5.
 37. Schroder C, Seely JF. Pall-Connect: a support network for community physicians. *J Palliat Care* 1998; 14: 98-101.
 38. Seely JF, Scott JF, Mount BM. The need for specialized training programs in palliative medicine. *CMAJ* 1997; 157: 1395-7.
 39. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
 40. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973-2011), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2014, based on the November 2013 submission. Available from: URL: <http://seer.cancer.gov/data/citation.html>. (Available date 22.10.2014).
 41. Tanriverdi O, Beydilli H, Yildirim B, Karagoz U. Single center experience on causes of cancer patients visiting the emergency department in southwest Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 687-90.
 42. *The Lancet*. Time for education in palliative care. *Lancet* 1997; 349: 1709.
 43. Wilkinson EK, Salisbury C, Bosanquet N, et al. Patient and carer preference for, and satisfaction with specialist models of palliative care: a systematic literature review. *Palliat Med* 1999; 13: 197-216.
 44. WHO definition of palliative care. Available from: URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>. (Available date 22.10.2014)
 45. Yildirim B, Tanriverdi O. Evaluation of cancer patients admitted to the emergency department within one month before death in Turkey: what are the problems needing attention?. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 349-53.
 46. Zalot GN. Planning a regional palliative care service network. *J Palliat Care* 1989; 5: 42-6.

Dizin

0-9

5-HT3 reseptörleri, 217
6 dakika yürüme testi, 353

A

ACE inhibitörleri, 95, 281
Acinetobacter, 182, 244, 250, 252
Adrenokortikotropik hormon (ACTH), 310, 315, 316
Adjuvan ajanlar, 66, 72
Adjuvan analjezikler, 66, 72, 73, 75
Afatinib, 229, 263
Akantozis nigrikans, 288, 289, 292-294
Akciğer ödemi, 45, 46, 135, 183, 186
Akkiz hipertrikozis lanuginoza, 288, 293, 294
Akneiform erüpsiyonlar, 297, 298
Akut başlangıçlı bulantı ve/veya kusma, 213
Akut solunum yetmezliği, 42-49, 52, 183
Akut stres bozukluğu, 344-346, 348
Alfa-1 antitripsin, 22
Allopurinol, 51, 308
Aloe vera, 261
Amerikan Toraks Derneği, 3, 8
Amfizem, 22, 24, 25, 28, 117, 125, 182, 199, 404
Amfoterisin B, 253
Amifostin, 195, 207, 208, 215
Amoksisilin-klavulonat, 252
Ampiyem, 134, 138, 183, 184, 188, 244
Anafilaktik reaksiyon, 276
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK), 228, 264
Anemi, 34, 83, 95, 134, 167, 229-231, 275, 308, 311, 332-335, 361
Ani gelen bulantı ve/veya kusma, 214
Anksiyete, 4, 6, 8, 19, 58, 82, 87, 89, 99, 212, 312, 333, 338, 340-346, 348,

352, 355, 356, 362, 368, 373, 379, 405

Anomorelin HCl, 326
Antihistaminik, 278, 281, 291, 333
Antitüsisifler, 97, 98
Apiksaban, 37
Apoptozis, 24, 25, 313, 314
Aprepitant, 218, 219, 221-224
Aprotinin, 180
Argon plazma koagülasyonu (APC), 109, 110, 119,
Asetaminofen, 66, 67
Aspergilloma, 113
Aspergillus, 46, 243-245, 250, 253
Aspirasyon pnömonisi, 184, 185, 212
Atelektazi, 44, 83, 95, 116, 125, 130, 134, 135, 181-183, 186, 189, 353

B

Bazex sendromu, 290, 294, 295
Bazik fibroblast büyüme faktörü (*basic fibroblast growth factor*: bFGF), 200
Beklenti bulantı ve/veya kusma, 214
Bleomisin, 95, 135, 215, 268
Benzidamin, 263
Benzodiyazepinler, 84, 86-88, 219, 223
Bevasizumab, 34, 37, 215, 228-230, 239
Beyin natriüretik peptid (BNP), 46, 48
Bifosfonatlar, 51, 73, 167, 266, 313, 314
BORG skalası, 82
Brakiterapi, 96, 97, 119-123, 125
Bronkoplevral fistül, 182-184, 188
Bulantı, 36, 51, 59, 63, 70, 71, 76, 85, 86, 98, 146, 211-220, 223-225, 265, 267, 277, 279, 306-308, 311, 312, 319-323, 332, 377

Burford ağrı termometresi, 61

Busulfan, 95, 215

Butirofenonlar, 220

C-Ç

C reaktif protein, 4, 34, 46, 204, 249, 323

Calretinin, 132

Candida albicans, 245

Chlamydia, 46

CMV, 46, 47

Çomak parmak, 288-290, 294

Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) skalası, 216, 230

Cori siklusu, 321

C-reaktif protein (CRP), 23, 34, 46, 204, 249, 323

Cushing sendromu, 4, 147, 288, 315, 316

Cyber knife, 160

Cytoceratin 5/6, 132

D

Darbepoetin, 231

D-dimer, 34, 35, 185

Deksametazon, 73, 157, 168, 171, 218-224, 315, 324, 336

Denosumab, 167, 168, 314

Depresyon, 4, 6, 8, 69, 71, 72, 76, 82, 85, 86, 98, 312, 315, 319, 332, 333, 335, 338-344, 346, 348, 352, 353, 356, 368, 371, 373, 375, 378, 379

Derin ven trombozu (DVT), 32, 35, 185, 324

Dermatomiyozit, 288, 290, 294-296

Desensitizasyon, 276, 279-282

Destek tedavisi, 3, 5, 6, 17, 335, 356, 400, 401

Difenoksilat/atropin, 264

Dispne, 35, 50, 82-87, 89- 91, 94-97, 116, 117, 122, 130, 134, 146, 189-191, 204, 243, 278, 323, 332, 334, 341, 352-354, 361-363, 405

Distraksiyon, 66, 225

Diyare, 51, 52, 259, 263-265, 279, 294, 306

DLCO (karbonmonoksit difüzyon testi), 28, 178, 192, 354

DNA metil transferaz, 24

Doku faktörü (DF), 33

Dolasetron, 217, 218, 221, 222

Dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*) beta 1 (TGF- β 1), 23, 292

Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), 23, 25, 200, 295, 311

Dopamin, 213, 219, 220, 316

Dosetaksel, 215, 228, 234, 235, 259, 278, 279

Dronabiol, 326

DSM-IV, 339, 344, 345, 347

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 3, 5, 57, 66, 67, 69, 74, 228, 340, 392, 393, 396-398, 401

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), 32, 35-37, 185

Duyarsızlaşma, 370, 372-374, 380

E

E. coli, 242, 245, 246, 252, 265

EBUS (endobronşiyal ultrasonografi), 119, 149

Edmonton kanser ağrısını evreleme sistemi, 62

Edmonton semptom tanılama skalası, 62

Edoksaban, 37

Eikosapentaenoik asit (EPA), 321

Eksfoliant, 266, 268

Ekstravazasyon, 52, 64, 266-270, 299

Eksüda, 131, 133, 244

Embolizasyon, 64, 103, 106, 107, 111-113

Endobronşiyal adrenalin, 108

Endobronşiyal instilasyon, 110

Endobronşiyal Watanabespigot, 110

Endovasküler embolizasyon, 107, 111-113

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü, 246, 249, 250, 282-285, 259

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü, 260, 263, 264, 296, 297-299

Epidural yol, 70

Epitelial mezenkimal dönüşüm (EMD), 25

Epitelial membran antijen, 132

Eritema giratum repens, 288, 290, 295

Eritropoietin, 231, 336
 Erlotinib, 34, 36, 152, 215, 229, 260, 263
 Eşanaljezik doz oranı, 68
 Esansiyel amino asitler (EAA), 321
Escherichia coli, bkz. *E. coli*
 Etoposid, 151, 202, 215, 228, 234, 237,
 268, 269, 278, 280

F

Fan, 89, 363
 Febril nötropeni, 52, 229, 230, 232-235,
 239, 241, 247
 Fenotiyazinler, 86-88, 220
 Fentanil, 68-70, 87, 99
 Fibrin, 35, 46, 179, 203
 yapııştırıcı, 179
 Fibrinojen trombin uygulaması, 110
 Fosaprepitant, 218
 Fosfor, 166
 Fotodinamik tedavi, 118, 120
 Frenik sinir hasarı, 188
 Furosemid, 88, 313, 362
 Fusarium, 243, 245, 250

G

Gabapentin, 72, 220
 Galaktin-3, 25
 Galaktomannan, 46, 243, 250, 253
Gamma knife, 160
 Gecikmiş bulantı ve/veya kusma, 213
 Gefitinib, 34, 95, 215, 229, 263
 Gemsitabin, 36, 97, 202, 215, 228, 229,
 234, 236, 268
 Glutamin, 261, 262, 321, 325
 Glutasyon S-transferaz1, 23
 GOLD, 26
 Görsel analog skala (VAS), 61, 82
 Granisetron, 217, 221, 222, 224
 Granülosit koloni stimulan faktör (GCSF),
 232, 233, 235
 Grelin, 326

H

Ha/o görüntüsü, 249
 Haloperidol, 220
 Hapsolmuş akciğer, 134-136

Hemoptizi, 3-5, 37, 42, 44, 48, 95-97, 102-
 110, 112-114, 117, 120, 122, 123,
 243, 405
 Herpes simpleks, 260
 Hidrazin, 326
 Hidrokodein, 98
 Hidromorfon, 68, 69, 85-87
 Hiperfosfatemi, 305, 306, 308
 Hiperkalemi, 51, 305-307
 Hiperkalsemi, 4, 8, 51, 73, 164, 167, 212,
 266, 310-315, 320
 Hipertrofik osteoartropati, 4, 290, 291
 Hiperürisemi, 51, 305, 307, 308
 Hipnoz, 66, 74, 223, 225
 Hipoksantin 305, 308
 Histon asetilaz/deasetilaz, 24
 Histon metiltransferaz/demetilaz, 24
 Horner sendromu, 4
 Hospis (*Hospice*), 7, 393, 402
 Hipoksi ile tetiklenen faktör (HIF), 25

I-i

IgE aracılı reaksiyonlar, 275, 277
 İmipenem, 251
 İmmün kompleks reaksiyonlar, 275
 İnsomnia, 333, 338, 341, 361
 İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1),
 311, 320
 İnterferon-gama (IFN- γ), 200, 207
 İnterlökin 1- α (IL-1 α) 200, 249
 İnterlökin-6 (IL-6), 23, 186
 İntraspinal yol, 70
 İntratekal yol, 70
 İntravenöz glutamin, 261
 İritanlar, 91, 268
 İskeletle ilişkili olay (*skeletal-related event*,
 SRE), 164, 165, 167
 İstekli spirometre (*incentive spirometry*), 181

K

K vitamini, 180
 Kalıcı pleural kateter (KPK), 133, 134, 136,
 137-139
 Kalsitonin, 51, 73, 249, 313, 314
 Kandidiazis, 260
 Kaptoril, 207, 208

Karbapenemler, 44, 251, 252
 Karboplatin, 214, 215, 228-230, 234, 236, 268, 270, 279, 280
 Kardiyojenik ödem, 48, 204
 Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), 354
 Karsinoembriyojenik antijen, 132
 Kaşeksi, 8, 83, 89, 188, 318-327, 352, 355, 361
 Kategori skalaları, 61
 Kayeksalat, 308
 Kemoreseptör trigger zon (CTZ), 213, 220
 Kepivance, 263
 Keratinosit büyüme faktörü, 261, 262
 Ketokonazol, 219, 316
 Kişisel başarı noksanlığı, 370, 373-375
Klebsiella pneumoniae, 182
 Klebsiella, 185, 242, 245, 246, 252
 KOAH, 6, 8, 21-29, 44, 45, 48, 49, 81, 85, 89, 95, 98, 99, 191, 202, 204, 318, 322, 326, 351, 352
 Kodein, 68, 69, 71, 85, 98, 266
 Koloni stimulan faktör (CSF), 232, 233, 235, 254, 262
 Kolşisin, 207
 Konstipasyon, 71, 85, 86, 98, 218, 266, 319, 320
 K-Ras mutasyonu, 33
Krebs von den Lungen-6 (KL-6) antijeni, 201, 205
 Ksantin oksidaz, 305, 308
 Kübler-Ross, 338, 339
 Kusma, 36, 50, 51, 59, 63, 70, 71, 76, 86, 98, 211-220, 223-225, 254, 265, 267, 277, 279, 306-308, 312, 322, 332
 Kutanöz metastazlar, 287, 288
 Kutanöz siyanoz, 287

L
 Laksatif, 85, 266, 267
 L-arginin, 321, 325
 Lazer, 97, 108-110, 119-121, 123, 125, 261, 262
Legionella, 46, 47
 Leser Trelat belirtisi, 289, 291, 292, 294
 Levodropropizin, 98

Levofloksasin, 252
 L-glutamin, 262, 321, 325,
 Lipid mobilize edici faktör (LMF), 321
 Lizozom sistem, 320
 Lob torsiyonu, 186
 Lökositoz, 34
 Loperamid, 264, 265
 Lovibond açısı, 290

M

McGill Ağrı soru formu, 62
 Malign plevral efüzyon (MPE), 45, 83, 129-133, 136, 139, 189
 Masif hemoptizi, 44, 102-109, 112-114, 120
 Matriks metalloproteinaz (MMP), 25
 Mediastinit, 188
 Megestrol asetat (MA), 324, 336
 Mekanik tümör rezeksiyonu, 119, 121, 122, 124, 125
 Melatonin, 326
 Memorial ağrı tanılama kartı, 62
 Memorial semptom tanılama skalası, 62
 Meperidin, 71
 Meropenem, 251
 Metadon, 68, 69, 98, 99
 Metaklorpromid, 326
 Metotreksat, 95, 215, 263, 322
 Miyelit, 196, 197
 Miyelotoksisite, 228-230
 Morfin, 68-71, 76, 84-88, 98, 99, 263, 362, 404
 MRSA (metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*), 244, 250-253
 Mukozit, 37, 64, 239, 242, 246, 253, 254, 258-263, 322, 327
Mycoplasma, 46

N

Narkolepsi, 333
 Nd:YAG ve YAP lazer, 109
 Nedeni bilinmeyen ateş, 241
 Non-esansiyel amino asitler (NEAA), 321, 325
 Noninvazif ventilasyon, 50, 89, 90
 Non-opioid analjezikler, 66, 71
 Non-steroid antienflamatuar ilaçlar, 66, 67, 88

Nöroablatif teknikler, 66
 Nöroaksiyal tedavi, 66
 Nörokinin-1 (NK-1), 213
 Nörokinin-1 (NK-1) Reseptör Antagonistleri (RA), 218
 Nörolizis, 74-76
 Nöropatik, 59, 60, 63, 72, 73, 75, 165
 Nötrofil, 25, 46, 200, 207, 230, 232, 234-237, 239-241, 243, 253-255, 260, 290
 Nötropeni, 46, 49, 52, 151, 229, 230, 232-235, 239-241, 243-247, 251, 253-255, 259, 260, 265, 316, 335
 Nötropenik ateş, 51, 219, 240, 241, 244-246, 248-251, 253-255
 Nükleer faktör κ B (NF- κ B), 25, 167
 Nükleer faktör- κ ligand reseptör aktivatör (RANKL), 311, 314

O-Ö

Oksikodon, 68, 69, 85
 Oksimorfon, 68
 Öksürük, 3, 8, 27, 88, 94-99, 105, 107, 117, 130, 146, 147, 202-204, 243, 246, 255, 277, 318, 341, 354, 361
 Oktreotid, 264, 265
 Olanzapin, 219-223, 326
 Ondansetron, 217, 218, 220-222, 224
 Opioid analjezikler, 66-68, 71, 72, 333, 362
 Opioid rotasyonu, 71
 Oral etoposid, 228
 Özofagus striktürü, 195
 Özofajit, 151, 194, 195, 246, 325, 327

P

P selektin, 34
 Paklitaksel, 202, 215, 228-230, 234, 236, 259, 268, 269, 278, 279
 Palifermin, 262, 263
 Palonosetron, 217, 219-223
 Palyatif tedavi, 3, 5-7, 82, 96, 97, 152, 322
 Pancoast tümörü, 4
 Paramalign plevral efüzyon, 129
 Paraneoplastik hastalıklar, 287-289
 Patolojik fraktür, 164, 166, 168

Penisilamin, 207
 Pentoksifilin, 207, 208, 326
 Periferel sinir blokları, 66
 Perikardit, 196, 204
 Petidin, 68
 Piperasilin tazobaktam, 251
 Pirfenidon, 207
 Pleksus blokları, 66
 Plörodez, 64, 129, 132-139, 189, 190
 Plöroskopi, 133
Pneumocystis jirovecii, 46, 250
 Pnömoni, 35, 45, 46, 48, 83, 88, 95, 103, 104, 116, 117, 135, 136, 181-187, 199-208, 212, 234, 241, 245, 246, 248, 249, 251, 253, 254, 267, 318, 355
 Polivinil alkol, 113
 Posakonazol, 253
 Post-travmatik stres bozukluğu (PTSB), 338, 341, 344, 346, 347, 348
 Prekaşeksi, 319, 320, 323, 327
 Preoperatif oksijen tüketimi, 353
 Pro-BNP, 46
 Prokalsitonin, 46
 Propoksifen, 68
 Proto-onkogentirozin-protein kinaz ROS1, 228-229
Pseudallescheria, 245
Pseudomonas aeruginosa, 182, 242
 Psödomembranoz kolit, 251
Psödomonas/pseudomonas, 185, 244, 245, 246, 250, 251, 252
 Pulmoner rehabilitasyon (PR), 338, 353-357
 Pulmoner tromboemboli (PTE), 32, 34, 35, 37, 205

Q

QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*), 195, 196

R

Radiation recall, 202
 Radyasyon fibrozisi, 145, 199, 200, 203, 204, 206
 Radyasyon pnömonitisi, 199-207

Rasburikaz, 308
Recruitment-manevraları, 181
 Refrakter bulantı ve/veya kusma, 214
 Refrakter kaşeksi, 319, 320, 323, 324
 Rejyonel analjezik, 74, 76
 Rekürren laringeal sinir paralizi, 4
 Rekürren sinir hasarı, 188
 Relaksasyon, 66, 363
 Renyum, 166
Rhizopus, 245
 Rivaroksaban, 37
 RPA (*Recursive Partitioning Analysis*), 159, 160

S-Ş

Samaryum, 166
 Sanal bronkoskop, 118
 Sarkopeni, 319, 320, 325
 Sayısal skala, 61, 334
Scedosporium, 243, 245
Scopulariopsis, 245
 Sefepim, 251
 Seftazidim, 251
 Selüloz hemostatik tıkaç, 110
 Sempatik blok, 74-76
 Serotonin, 72, 73, 213, 217
 Setuksimab, 215, 260
 Sigara, 17, 21, 22, 24-28, 44, 46, 49, 81, 91, 165, 178, 181-183, 191, 196, 202, 260, 318, 341, 348, 351, 354, 357, 379, 385, 404
 Şilotoraks, 187, 188
 Siproheptadin, 326
 Sisplatin, 23, 34, 202, 214, 215, 218, 220, 228, 229, 234-237, 268, 270, 279, 280, 322
 Sitotoksik reaksiyonlar, 275
 Sitozol sistemi, 320
 Sn-DTPA, 166
 Şok dönemi, 338, 346
 Somatik ağrı, 63
 Sorafenib, 34, 299
 Spinal kord basısı (SKB), 59, 73, 164, 165, 168-171
Staphylococcus aureus, 182, 245
Stenotrophomonas maltophilia, 244

Stent, 5, 105, 111, 119-122, 124, 148-150, 152, 153, 195
 Stent tamponadı, 110
 Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), 170, 201, 205
 Stereotaktik radyocerrahi, 159-161, 170
 Stres, 24, 25, 323, 324, 332, 333, 341, 342, 344-346, 348, 355, 361, 366-371, 373-378, 381, 383, 385, 387, 388
 Strontium, 166
 Substans-P, 213, 218
 Sukralfat, 262, 263
 Sulbaktam sefoperazon, 251
 Sunitinib, 34, 215, 299

T

T hücre aracılı reaksiyonlar, 275
 Tanımlayıcı diferansiyel skala, 62
 TENS, 66
 Tiroid transkripsiyon faktörü, 132
 Topotekan, 215, 228, 234, 237, 268
 Torakotomi, 65, 177-181, 184, 185, 187, 206
 Torasentez, 131-135
 Trakeoözofageal fistül, 45, 83, 95, 125, 204
 Tramadol, 69, 70
 Traneksamik asit, 110
 Transforming/Dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), 23, 25, 200, 292, 311
Trapped lung (bkz. hapsolmuş akciğer)
 Treneksamik asit, 180
Tripe palms, 289, 293
 Trisiklik antidepresanlar, 60, 72, 73, 165
 Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), 200, 290
 Trombositopeni, 67, 103, 104, 229-232, 271, 275, 335
 Tropisetron, 217, 221, 222
 Trousseau sendromu, 32
 Tükenmişlik sendromu, 366-369, 374, 377
 Tükenmişlik, 14, 331, 366-378, 380-388
 Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi Destek Bakım Ünitesi ağrı tanılama formu, 62
 Tüm beyin radyoterapisi (TBRT), 157, 158-161
 Tümör lizis sendromu, 42, 43, 51, 305-307

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), 23, 200,
243, 244, 249, 320
Tüp torakostomi, 134, 135, 179, 184

U

Ubikuitin-proteozom bağımlı sistem (UPS),
320
Uyum bozuklukları, 339, 341, 342

V

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF),
25, 32, 130, 229, 264
VAT (video asiste torakoskopi), 132, 133
Vena cava inferior (VCI) filtresi, 36
Vena kava süperior sendromu (VKSS), 4, 83,
144-153, 190, 288,363, 404
Vesikanlar, 268
Vinorelbin, 215, 228, 234, 235, 259, 268,
269
Visseral ağrı, 63, 65
Vorikonazol, 253

W

Warburg etkisi, 321
Warfarin, 36, 218
West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri,
62
Wirchow triad, 32
Wisconsin Brief ağrı envanteri, 62

Y

Yoğun bakım, 13, 40-45, 48-51, 103, 121,
250, 264, 281, 381, 398, 402
Yoğunluk ayarlı radyoterapi (*Intensity
Modulated Radiotherapy: IMRT*),
170, 201
Yoksunluk sendromu, 71
Yorgunluk, 90, 218, 312, 319, 331-336,
341, 343, 344, 353, 355, 361,
373, 377, 378

Z

Zoledronik asit, 167, 168, 313, 314

Sembol

μ -reseptör agonistleri, 68



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

> ISBN: 978-605-66161-1-2

> www.solunum.org.tr