

EKSTRAMEDÜLLER TOKSİSİTE: DEĞERLENDİRME, DERECELENDİRME, PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Vildan Özkocaman

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

Kemoteropötik ilaçların kullanımı sırasında en büyük kaygı toksisiteleridir. Kullanılan ilaçların toksisite durumlarının bilinmesi ve izlenmesi gerekmektedir. Kemoterapi ilaçlarının optimal dozu tedavi edici etkiyi en fazla ortaya çıkarırken aynı zamanda majör toksisite riskini de en aza indiren doz olmalıdır. Sitotoksik ilaçların başlıca toksisitesi hematolojik toksisite olmasına rağmen non-hematolojik toksisite (ekstramedüller toksisite) yüksek doz kemoterapi eşliğinde kemik iliği nakli yapılan hasta grubunda farmakodinamik olarak hematolojik toksisiteden daha önemli olabilmektedir (1). Her bir toksik etki onun sfesifikliğı, ortaya çıkma zamanı, şiddeti ve geriye döndürülebilirliğı ölçüsünde çeşitli kriterlere göre tanımlanmaktadır. Bazı toksisiteler yaşamı sınırlayıcı olup diğerlerinden daha fazla dikkate ihtiyaç gösterirler ki hematolojik toksisite toksik ölümlerin çoğunda önemli role sahiptir. WHO'ya göre toksisiteler;

Grade 1: Hafif

Grade 2: Orta

Grade 3: Şiddetli

Grade 4: Yaşamı tehdit eden

Grade 5: Ölümle sonuçlanan olmak üzere 5 kategoriye ayrılmaktadır.

Genellikle hematolojik toksisite kombine kemoterapiler uygulandığında doz sınırlayıcı bir toksisite olarak gözlenmektedir. Toksik etkiler; ilacın uygulanmasından sonra hemen gözlenebilenler (kusma gibi) akut toksisite, kemoterapi siklusu sırasında 2-3 haftalık bir periyotta ortaya çıkanlar (hematotoksisite) subakut toksisite, ya da ilacın uygulanmasından aylar, yıllar sonra gözlenenler kronik toksisite olarak bilinmektedirler. Antrasiklinlerin yol açtığı kardiyak toksisite ve cisplatinin nefrotoksitesisi ise kümülatif toksisiteye birer örnektir. Kümülatif toksisitenin özelliğı ise genellikle geri dönüşsüz olmasıdır. Faz spesifik kemoterapi ilacının tek seferde uygulanması bölünmüş dozlarda verilmesinden daha iyi tolere edilmektedir. Kümülatif toksisite hastadan hastaya değişebilen farmakodinamik etkilenmelerden kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda da bireyler arası değişkenlik-

lerin toksisite cevabında etkili olduğu saptanmıştır (1). Aynı tümör tipi için tedavi alan hastalar arasında karaciğer ve böbrek toksitesisi yönünden de çok büyük farklılıklar olduğu görülmektedir. Karaciğer metastazı ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma, önceden alınmış olunan kemoteropötiklerin kronik toksik etkileri farklı cevaplara yol açabilmektedir. Toksikiteyi etkileyen diğer bir faktör de ilacın maksimum plazma konsantrasyonlarıdır. Oxaliplatin intravenöz infüzyonu sonunda maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığında spesifik bir toksisite olarak akut nörotoksikite ortaya çıkarabilmektedir. Bu gözlemlerden sonra kemoteropötik ilaçların bolus enjeksiyonları yerine kısa süreli infüzyonlarını tercih etmek uygun olacaktır. Bazı toksisiteler ise ilacın geri dönüşsüz bağlanmalar nedeniyle serbest plazma konsantrasyonları ile ilişkili olabilmektedir.

Toksikiteyi etkileyen diğer faktörlerden biri de yaştır. Bir çok sitotoksik ilacın klirensi yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlı hastaların kemik iliğı rezervleri de azalmıştır. Ayrıca malnutrisyon, performansın kötü olması da yaşlılarda ilaçlara toleransı düşürmektedir. Önceden alınmış olan kemoterapiler nedeniyle uzun süreli hematopoetik fonksiyon bozukluğu sonucu hematolojik toksisiteye duyarlık artmaktadır. Önceden radyoterapi uygulanmış olması da kemoterapiye toleransı azaltmaktadır. Hastalar arası genetik polimorfizm farklılıkları toksisitede değişiklikleri de açıklamaktadır (1).

Kemoterapi sırasında ortaya çıkan semptomların izlenmesi medikal onkoloji ve hematoloji pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Toksikitenin değerlendirilmesinde süresi, yaşam kalitesine ve psikososyal problemlere etkileri de düşünülmelidir (2). Yan etki ile karşılaşıldığında tedavide yapılacak değişiklikler, eklenecek destek tedavi yaklaşımları ve bu konuda bilgilerin güncellenmesine dikkat edilmelidir (3). Ulusal kanser enstitüsü (NCI) kemoterapi sırasında ortaya çıkan yan etkiler için kullanılan terminoloji ile semptomların şiddetini değerlendirmede kriterler belirlemiştir.

Makalelerde bildirilen toksisite derecelenmesinde Grade ≥ 3 yan etki %27 oranında gözlenmiştir (4). Crilley ve arkadaşları 84 otolog ve allojeneik kemik iliği nakli yapılmış olgularında busulfan siklofosamid ve etoposid içeren hazırlama rejimi ile karşılaşılan ekstramedüller toksisiteyi bildirmişlerdir. Dermatolojik toksisitenin hastaların %82'sinde gözlendiği (en sık gözlenen yan etki), semptomatik ve zahmetli olmasına rağmen hızla geri döndüğü belirtilmektedir Hastaların %39'unda karaciğerin VOD'si gözlenmiş fakat ölüm oranı düşük bulunmuştur (33'ün 1'i). Akciğer toksisitesi (5 alveolar hemoraji, 1 pulmoner emboli) gelişen olguların 7'sinden 5'inin önceden akciğer alanına radyoterapi almış olduğuna dikkat çekilirken, yaşamı sınırlayan ya da fatal toksisite %8 bulunarak, busulfan-siklofosamidli rejime etoposid eklenmesinin non-hematolojik toksisiteyi arttırdığı gözlenmektedir (5).

Kemoterapi toksisitesini değerlendirmek için bir raporlama sistemi ile kayıtların tutulduğu Sassi ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ayda uygulanan kemoterapi şemasında 72 olguda GİS toksisitesi değişik grade'lerde gelişmiş, 9'u grade3, 2'si grade 4 olarak bildirilmiştir. GİS toksisitesine yol açmada fluorourasil, carboplatin, cisplatin, ve oxaliplatin önemli bulunmuştur. Aynı çalışmada 87 olguda da miyelosupresyon ortaya çıkmış (2 si grade 3, 33'ünde grade 4) ve epirubicin siklofosamid, paclitaksel, cisplatin ve carboplatinli rejimler miyelosupresyondan sorumlu tutulmuştur (6).

22 çalışmanın analizi ile ; 14 çalışmada %64 tüm gradelerde yan etkiler, 4 çalışmada ise %18 \geq grade 3 yan etkiler raporlanmıştır. Grade 1 ve 2 toksisitelerin sadece %58'i ajan ilişkili iken, grade ≥ 3 'lerin %74'ü ajan ilişkili saptanmıştır (4).

Türk Onkoloji grubunun (erken-geç yan etkiler çalışma grubunun) yan etki değerlendirmesi ve kaydı üzerine anket sonuçları araştırmasında; tedavilere bağlı erken ve geç etkilerin kaydedilme oranı %53 bulunmuş, dosyalara kayıttaki en büyük engelin (%83) polikliniklerdeki yoğun iş yükü gösterilirken diğer bir engel yan etkilerin tanınmaması olarak saptanmıştır (7).

Kemoterapinin toksik etkileri; kemik iliği, gastrointestinal sistem epitel hücreleri, saç follikülleri ve gonadlar gibi aktif proliferen hücrelerde özellikle büyümenin inhibisyonuna duyarlı olanlarda belirgindir. Buna karşın herhangi bir organda da idiosenkrotik reaksiyonlar olabilmektedir. Bu yazıda cilt, kalp, akciğer, GİS, karaciğer, böbrek toksisitesi, nörotoksikite, vasküler, gonadal, oküler toksisite ayrı ayrı değerlendirilecek ve genel toksisite kriterleri ile derecelenecek varsa toksisiteyi oluşturan risk faktörlerine değinilecektir.

Kemoterapinin akciğer toksisitesi (Tablo 1)

İlerleyici dispne, pulmoner infiltratlar, ateş, hemoraji ve kardiovasküler hastalık şeklinde klinik bulgu verebilmektedir. Kemoterapiye bağlı akciğer hasarı erken ve geç başlangıçlı olarak iki-

ye ayrılır. İki ay'dan öncekiler erken, sonrakiler geç etkilenmeler olarak adlandırılmaktadır. Erken başlangıçlı akciğer toksisitesi; inflamatuvar interstisyel pnömoni, pulmoner ödem, bronkospazm ve plevral efüzyonlardır. Cytarabine, all-trans-retinoic acid, interlökin-2 ve bleomisin non-kardiyak pulmoner ödeme yol açar. Monoklonal antikolar ve multipl kemoterapi ilaçları bronkospazma neden olabilmektedir. Geç akciğer toksisitesinin en belirgin bulgusu pulmoner fibrozistir ki bu etkilenmeler bleomycin başta olmak üzere busulfan, carmustin ve mitomisin ile ortaya çıkabilmektedir. Bleomisin toksisitesinin hem geç, hem de erken başlangıçlı formları vardır. Daha yaygın gözlenen formu geç başlangıçlı olanıdır. Genellikle ilacın uygulanmasından 1-6 ay sonra subakut şekilde olmaktadır. Bleomisin alan hastaların %10'unda pulmoner fibrozis görülmektedir (8).

Bleomisin toksisitesinin görülebilmesi için ileri yaş, multipl kemoterapi, intravenöz uygulama, renal yetersizlik, radyoterapi kolaylaştırıcı risk faktörleridir. Erken başlangıçlı bleomisin toksisitesi ise bir hipersensitivite reaksiyonudur.

Tablo 1. Pulmoner toksisiteye yol açan kemoterapi ilaçları:

Sitotoksik antibiyotikler	Bleomisin
	Mitomisin
	Daktinomisin
Antimetabolitler	Methotreksat
	Cytarabine
	Fludarabine
	Gemcitabine
Alkilleyici ajanlar	Busulfan
	Siklofosamid
	Ifosfamid
	Klorambusil
	Melfelan
	Carmustin
	Prokarbazin
Mikrotübül inhibitörleri	Paclitaxel
	Docetaxel
	Vinca alkaloidleri
Monoklonal antikolar	Bevacizumab
	Cetuximab
Küçük molekülleri hedefleyen ajanlar	İmatinib
	Gefitinib
	Erlotinib
Karışık	All-trans-retinoic asid
	İnterleukin-2
	Filgrastim
	Bortezomib
	Hidroxyurea
	L-asparaginase
	İrinotecan



Mitomycin ile, bronkospazm, akut pnömoni, kronik pnömoni, akut akciğer hasarıyla hemolitik üremik sendrom benzeri tablo, plevral efüzyon görülebilen akciğer toksisitesidir. Metotreksat alan hastaların %2-8'inde pulmoner toksite hipersensitivite pnömonisi olarak gözlenmektedir. Tedavinin başlangıcında 30 gün-3 yıl'dan sonra bile toksite gelişebildiği bildirilmektedir. Cytarabine'in dozuyla ilişkili kapiller kaçış sendromu akciğerleri de etkileyebilir ve çoğu hasta mekanik ventilasyona ihtiyaç göstermezken, yaklaşık %10'u fatal seyredir. Fludarabin'in akciğer toksitesi %8.6 ile dispne ve hipoksemi şeklindedir. Gemcitabine nadiren, fakat ciddi tablolarda interstisyel pnömoniye yol açabilir. Busulfan pulmoner toksitenin tanımlandığı ilk sitotoksik ilaçtır. Genellikle busulfan başlangıcından 3 yıldan fazla bir süre sonra akciğer toksitesi ortaya çıkarken tedaviden 6 hafta sonra bildirilenler de vardır. Siklofosamid ile tedaviden 1-6 ay sonra erken başlayan pnömoniler, aylar sonra ise geç ortaya çıkan pnömoni ve fibrozis gözlenebilmektedir. İfosamid ile akut pulmoner ödem ve interstisyel pnömoni tek olgu bildirişi şeklindedir. Klorambusil verilmesinden 5 ay-10 yıl sonra interstisyel pnömoniler en yaygın gözlenen akciğer toksitesidir ve kümülatif doz 2000 mg'dan fazla olduğunda ortaya çıkmaktadır (8). Melfelan ile nadiren interstisyel pnömoni ve fibrozis tabloları gelişebilmektedir. Carmustine ile kemik iliği transplantasyonuna bağlı ajanların indüklediği pulmoner fibrozis gelişebilir ve bunun saptanması için oldukça hassas bir marker DLCO'daki azalmadır. İmatinib ile %2-6 düzeylerinde plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve pulmoner ödem

tabloları genellikle bildirilmektedir. Gefitinib, erlotinib ile interstisyel pnömoni gelişebilir. All-trans-retinoik asit (ATRA) alan hastaların %25'inde yaşamı tehdit eden retinoik asit sendromu yaşamı tehdit eden dispne, diffüz pulmoner infiltratlar, plevral ve perikardiyal efüzyonlarla karakterizedir. İnterleukin-2 ile hipotansiyon ve non-kardiyojenik pulmoner ödem %3 sıklıkta görülebilmektedir. Filgrastim ile kapiller kaçış sendromu ve bleomisin'in akciğer toksitesi kolaylaşmaktadır. L-asparaginaz hipersensitivite reaksiyonlarına hastaların %25'inde neden olmaktadır. Irinotecan hastaların %20'sinde öksürük ve dispneye ve ilerleyici bir akciğer yetersizliğine yol açabilmektedir (8, 9).

Pulmoner komplikasyonlar kemik iliği transplantasyonu yapılan olguların %40-60'ında olabilmektedir. Komplikasyon gelişimini belirleyen tek bir risk faktörü yoktur. İnfeksiyonlar, kemoterapi ya da radyoterapinin yol açtığı akciğer hasarı, nakilden sonra uygunsuz immunolojik reaksiyonlar toksiteden sorumlu tutulmaktadır (10).

Kemoterapinin karaciğer toksitesi (Tablo 2-3)

Genetik değişkenlikler, önceden var olan karaciğer hastalığı, karaciğer metastazı, sepsis, immünsüpresyon, kan ürünlerine maruz kalma, karaciğerde metabolize olan ek toksik uygulamalar gibi değişkenler karaciğer toksitesini etkilemektedir. Karaciğer toksitesi hepatosellüler nekroz, kolestaz, steatoz, fibrozis, hepatit ve veno-oklüzyon şeklinde ortaya çıkabilir. En yaygın gözlenen toksite ise genel-

Tablo 2. Kemoterapi ilaçlarının karaciğer toksitesi

<i>Transaminüt</i>	<i>Kolestaz</i>	<i>Fibrozis/Steatoz</i>	<i>Nekroz</i>	<i>VOD</i>
Siklofosamid +	Klorambusil +	Klorambusil +	Busulfan +	BCNU + (YD)
Doxo/epirubisin +	Sitarabin + (YD)	L-Asparaginaz + + +	Klorambusil +	Busulfan + (YD)
Etoposid + (YD)	Doxo/epirubisin +	Methotreksat + + +	Siklofosamid +	Siklofosamid + (YD)
Hidroksiüre +	Etoposid + (YD)		Etoposid +	Sitarabin +
Melfelan + (YD)	6-Merkaptopürin + (YD)		Methotreksat +	Dakarbazin +
6- Merkaptopürin + (YD)	Mitoksantron +		Vinkristin + RT	6-Merkaptopürin +
Mitoksantron +	BCNU + + (YD)			
Vinkristin +	L-Asparaginaz + +			
BCNU + + (YD)				
L-Asparaginaz + +				
Sitarabin + + + (YD)				
Methotreksat + + + (YD)				

+: Toksikite hafif
 ++: Toksikite orta
 +++: Toksikite şiddetli
 YD: Yüksek doz:
 RT: Radyoterapi

Tablo 3. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda kemoterapi ilaçlarının doz azaltma şeması

<i>İlaç</i>	<i>Bilirubin 1.5-3mg/dl AST 2-4 x normal</i>	<i>Bilirubin 3.1-5mg/dl AST >4 x normal</i>	<i>Bilirubin >5mg/dl</i>
Siklofosfamid	%100	%75	Kesilmeli
Daunorubisin	%75	%50	Kesilmeli
Doxorubisin	%50	%25	Kesilmeli
Epirubisin	%50	%25	Kesilmeli
Etoposid	%50	%25/Kesilmeli	Kesilmeli
Methotreksat	%100	%75	Kesilmeli
Vinka Alkaloidleri	%50	%25/Kesilmeli	Kesilmeli

Tablo 4. Kemoterapi ile ilişkili deri reaksiyonları

<i>Akral eritem</i>	<i>Flushing</i>	<i>İnflamasyon/ keratozis</i>	<i>Nötrofilik Ektrin Hidradenit</i>	<i>Ektrin squamöz syringometaplazi</i>	<i>Onikodistrofi</i>
Cisplatin	Asparaginaz	Cisplatin	Bleomisin	BCNU	Sitarabin
Siklofosfamid	BCNU	Sitarabin	CCNU	Busulfan	Daunorubisin
Sitarabin	Bleomisin	Dacarbazin	Klorambusil	Cisplatin	Etoposid
Daunorubisin	Carboplatin	Doxorubisin	Siklofosfamid	Siklofosfamid	
Doxorubisin	Carmustin	Pentostatin	Sitarabin	Sitarabin	
Etoposid	Cisplatin	Vinkristin	Doxorubisin	Doxorubisin	
Hidroksiüre	Siklofosfamid		Mitoksantron	Etoposid	
İdarubisin	Dakarbazin			Methotreksat	
Melfelan	Doxorubisin				
6-Merkaptopürin	Etoposid				
Methotreksat	Prokarbazin				
Vinkristin	Teniposid				

likle reversibl ve fatal olmayan karaciğer hasarıdır. Hepatit B'li olgular kemoterapi sırasında %47 oranında reaktifite olabilmektedir. Siklofosfamid'in karaciğer toksisitesi çok düşüktür. Klorambusil ile karaciğer toksisitesi çok çok nadirdir. Melfelan geçici transaminaz yüksekliklerine yol açabilir. Busulfan ile kolestatik hepatit çok nadir bildirilmiştir. Carmustin geçici transaminaz yüksekliklerine yol açabilir. Platinüm ajanlarla geçici transaminaz yükseklikleri gözlenirken nadiren şiddetli toksite gözlenmektedir. 6-merkaptopürin'in kolestatik karaciğer toksisitesine yol açtığı, Azotiopürin ile ise kolestazis, yüksek dozlarda karaciğer fibrozisi bildirilmiştir. Cytarabin ile hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu, reversibl kolestatik formada klinik tablo ortaya çıkabilmektedir. Methotreksat ile geçici, reversibl transaminaz yükseklikleri olabilir. Karaciğer toksisitesi için; yaş, obesite, karaciğer fonksiyonlarında azalma, diabet ve alkol kullanımı risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Gemcitabine doz modifikasyonuna ihtiyaç gösteren geçici transaminaz yükseklikleri yapabilmektedir. Fludarabin ile geçici enzim yükseklikleri dışında toksite nadirdir. Gemtuzumab alanların %31'inde karaciğer enzimlerinde yükselme izlenirken, %23'ünde grade 3-4 toksite fulminan karaciğer yetmezliği ve veno-okluziv hastalık şeklinde izlenebilmektedir. L-asparaginaz ile otoposilerde karaciğer steatozu %42-

87 bulunmakta, pıhtılaşma faktörlerinde azalma, fibrinojen, albumin, haptoglobulin, transferrin düzeylerinde azalma sıklığı ve reversibldir. Ayrıca amonyak düzeylerinde yükselme de izlenmektedir. Alfa-interferon ile hafif düzeyde transaminaz yükseklikleri gözlenebilmektedir. İnterleukin-2, bilirubin, AST, ALT ve ALP yüksekliği, protrombin zamanında uzama, hipotalbuminemi'ye yol açabilmektedir. Kemoterapi ajanları ve radyoterapi karaciğer VOD'sine yol açabilmektedir. Destek tedavide sık kullanılan allopürinol, ondansetron, flukonazol ve filgrastim gibi ilaçlarla da nadiren karaciğer toksisitesi bildirilmektedir (11).

Kemoterapinin böbrek toksisitesi

Böbrekler bir çok kemoterapi ilacının atıldığı organlardır. İlaçların metabolitleri de böbrekleri duyarlı hale getirebilmektedir. Glomerül, tubül, damarlar semptomatik olmayan kreatinin yüksekliğinden, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu oluşabilmektedir. Çeşitli potansiyel risk faktörleri arasında; nefrotoksik potansiyele sahip kemoterapi ilaçları, yaşlılık, ilave ilaç kullanımı (non-steroid anti-inflamatuvar kullanımı), hipertansiyon, diabet, kalp yetmezliği sayılmaktadır. Cisplatin uygulamasından 24-72 saat sonra akut, başlıca da proximal tubul bozukluğu dozla ilişkili olarak gözle-



Tablo 5. Kemoterapi ile ilişkili hipersensitivite reaksiyonları

Tip I			
Kaşıntı, ürtiker, Angioödem	L-asparaginaz	Sitarabin	Melfelan
	Bleomisin	Daunorubisin	Methotreksat
	Busulfan	Doxorubisin	Mitoksantron
	Carboplatin	Epirubisin	Prokarbazin
	Klorambusil	Etoposid	Sargramostim
	Cisplatin	Filgrastim	Teniposid
	Siklofosfamid	Mekloreタミン	Vinkristin
	Lokalize ürtiker	Doxorubisin	Epirubisin
Tip II			
Hemolitik anemi	Carboplatin	Cisplatin	İnterferon-alfa
		Klorambusil	Teniposid
Tip III			
Kutanöz vaskülit	Busulfan	Hidroksiüre	Methotreksat
	Siklofosfamid	6-Merkaptopürin	Mitoksantron
	Sitarabin		
Eritema multiforme	Busulfan	Siklofosfamid	Mekloreタミン
	Bleomisin	Etoposid	Methotreksat
	Cisplatin	Hidroksiüre	Vinblastin
	Klorambusil	İmatinib	
Pnömonitis	Methotreksat	Ritüksimab	
Tip IV			
Allerjik kontakt dermatit	Cisplatin(Topikal=T)	Doxorubisin(T)	Mekloreタミン(T)
	Daunorubisin(T)		
Non-Spesifik			
Rash	Bleomisin	Gefitinib	Pentostatin
	Bortezomib	Hidroksiüre	Prokarbazin
	Carboplatin	İdarubisin	Thalidomid
	Klorambusil	İmatinib	6-Tioguanin
	Siklofosfamid	Methotreksat	Tiotepa
	Sitarabin	Mitoksantron	Vinkristin
	Etoposid		
Toksik epidermal nekrolizis	L-Asparaginaz	Sitarabin	Prokarbazin
	Bleomisin	Doxorubisin	Thalidomid
	Klorambusil	Methotreksat	Ritüksimab
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Alemtuzumab	Gemtuzumab	Ritüksimab

nir. Cisplatinin toksisitesi kümülatiftir. Uygulamadan sonra hiponatremi ve hipomagnezemi ısrarlı şekilde olabilir. Cisplatinle ilişkili nefrotoksisteyi azaltabilmek için zorlu diürez, %3 salin bazlı hipertoniclerle hidrasyon yararlı bulunmuştur. Glutasyon analogu amifostin antitümör aktiviteyi azaltmaksızın cisplatine bağlı nefrotoksisteye karşı koruyucu rol oynamaktadır. Sodyum tiosülfat ilaca bağlı toksisteyi azaltırken anti-tümör aktiviteyi de azaltmaktadır. Carboplatinin yüksek dozları tubuler hasara yol açmaktadır. Üçüncü jenerasyon oxaliplatin'in ise böbrek toksisitesi önemli değildir. İfosfamid ve siklofosfamid'in metaboliti akrolein hemorajik sistite yol açabilmektedir. Salin bazlı hiperhidrasyon ve mesna eş zamanlı uygulanarak hemorajik sistitin şiddetini ve sıklığını azaltabilmek mümkün olabilir. Nitrozürelere streptozosin hem glomerül hem de tubüllere oldukça potansiyel toksik bir ajandır. Mitomisin ile en yaygın toksiste TTP/HÜS hastaların %10'unda izlenmektedir. Metotreksat

yüksek dozlarda (1-12g/m²) nefrotoksiktir. İntravenöz ya da oral sodyum bikarbonat, hidrasyon, idrar alkalizasyonu, yüksek doz leukoverin, hemodiyaliz, rekombinan enzim karboksipeptidaz toksisteyi önleme ve azaltmada etkili olabilmektedir (12).

Kemoterapinin dermatolojik toksisitesi (Tablo 4-5)

Kemoterapiye bağlı toksiselerde majör toksik organlardan birisi cilttir.

Hipersensitivite reaksiyonları ya da allerjik olaylar (rash, ürtiker, angioödem, kontakt dermatit) nitrozürelere hariç hemen hemen tüm kemoterapi ilaçları ile görülebilmektedir (13, 14, 15).

Kemoterapinin kardiyak toksisitesi

Antrasiklinler erişkin hematolojik malignitelerin tedavisinde oldukça etkili olarak kullanılmaktadır. Kardiyak toksisite ilaçların kullanımını sınırlar ve kronik uygulamalarda kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği görülebilmektedir. Doxorubisine bağlı toksiste 450-550mg/m² dozlardan sonra ortaya çıkıp, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30'un altına hastaların %26'sında düşmektedir. Daunorubisin için bu doz 600mg/m² ve mitoksantron için 160 mg/m², İdarubisin için iv 100mg/m², oral formunda 200 mg/m²'dir. Antrasiklinlerle 1 yıl süren tedavi sırasında kardiyak olay gelişme olasılığı %20 olarak bulunmuştur. Kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda ilk 100 günde akut kardiyotoksiste %9 olarak değerlendirilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği önemli mortalite ile birlikte olup yaşam kalitesini de bozmaktadır. Epirubisin ve mitoksantron kardiyotoksitesini daha az olan alternatif ilaçlardır (16). Kardioprotektif ajan dexrazoxane (Zinecard) verilerek antrasiklinlerin optimal ve emniyetli kullanımı sağlanabilir. Kardiyak risk faktörleri arasında mediastene radyoterapi, siklofosfamid gibi kardiyotoksik etkisi olan ilaçlarla birlikte verilmesi, varolan kalp hastalıkları, yaşlılık, kemik iliği transplantasyonu hazırlık rejimleri sayılmaktadır. Ancak daha önceden hiçbir kardiyak risk faktörü olmayan 32 yaşında genç bir nodüler sklerozan Hodgkinli erkek hastada göğüs ağrısı ile prezente olan ön duvar myokard infarktüsü bildirilmiştir (17). Benign aritmiler, miyokardiyal iskemi ve kardiyomyopati gözlenebilen toksisite arasında (18).

Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisteyi azaltmak, korunabilmek ve risk altındaki hastaları saptamada nükleer görüntüleme önemli bir yere sahiptir (19). Yüksek doz siklofosfamid ile akut kardiyomyopati gelişebilir. Kümülatif doz 5-6 gm/m²'den fazla olduğunda şiddetli hemorajik form rapor edilmiştir. Uzamış Q-Tc aralığı aritmi ve ventriküler taşikardi arsenik trioksit ile gözlenmiştir. Bortezomib bolus infüzyonu sonrası hafif ya da orta düzeyde hipotansiyon hastaların

Tablo 6. Kemoterapi ajanlarının vasküler komplikasyonları

<i>Myokardiyal İskemi İnfarkt</i>	<i>İntravasküler Tromboz</i>	<i>Mikro-Anjiyopatik Hemolitik Anemi</i>	<i>Raynoud Fenomeni</i>	<i>Pulmoner VOD</i>	<i>Hiper-tansiyon</i>	<i>Hipo-tansiyon</i>	<i>Vaskülit</i>
Bleomisin	Bortezomib	Bleomisin	Bleomisin	BCNU	Bleomisin	BCNU	Ara-C
Bortezomib	Siklofosfamid	Carboplatin	Cisplatin	Bleomisin	Cisplatin	Dakarbazin	Busulfan
Carboplatin	Doxorubisin	Cisplatin	Doxorubisin	Prokarbazin	Prokarbazin	Etoposid	Hidroksiüre
Cisplatin	Methotreksat	5-FU	Vinkristin		Vinblastin	Teniposid	Metotreksat
Etoposid	Thalidomid	Mitomisin	İnterferon		Mitomisin	Vinkristin	ATRA
Vinblastin	Vinkristin	Doxorubisin	Tamoksifen			Thalidomid	Gemsitabin
Vinkristin							

Tablo 7. Vezikan, irritan ve non-vezikan kemoteropötik ilaçlar (21)

Vezikan ilaçlar

Alkilleyiciler (Mekloretoamin)
 Antrasiklinler (Doxorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin)
 Antitümör antibiyotikler (Mitomisin, daktinomisin, mitoksantron)
 Vinka alkaloidleri (Vinblastin, vinkristin, vinorelbin, vindesin)
 Taxan (Paklitaksel)
 Klasik olmayan alkilleyiciler (Amsakrin)

İrritan ilaçlar

Alkilleyici ajanlar (Carmustin, dakarbazin, ifosfamid, melfelan, tiotepa, streptazosin)
 Platinum analogları (Carboplatin, cisplatin, oxaliplatin)
 Topoizomeras II inhibitörleri (Teniposid, etoposid)
 Antrasiklin (Lipozomal doxorubisin)

Nonvezikan ilaçlar

(Aldesleukin, L-asparaginaz, cladribin, sitarabin, lipozomal daunorubisin, Floxuridin, 5-fluorourasil, gemcitabin, irinotecan, methotreksat)

%12'sinde bildirilmiştir. Thalidomid ile reversibl bradikardi gözlenebilmektedir (15).

Kemoterapinin vasküler toksisitesi (Tablo 6)

Lenfoma ve myelom tedavisinde kullanılan kemoterapilerle trombotik ve tromboembolik olayların birlikteliği önemlidir. Kombinasyon kemoterapileri ile siklofosfamid, doxorubisin, etoposid birlikte, sitarabin, bleomisin, vinkristin ile metotreksat tedavileriyle de tromboz indüklenebilmektedir. Hodgkin ya da non-Hodgkin tedavileri sonrası %6-13 oranında, myelomda thalidomid ile %13-20 arasında tromboz görülmektedir (15). Miyokard infarktüsü, intravasküler tromboz, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, Raynoud fenomeni, pulmoner VOD, hipotansiyon, hipertansiyon, vaskülit tabloları izlenebilen vasküler toksisiteler arasındadır (20).

Dakarbazin ile tedavi edilen hastalarda fatal hepatik nekroz tablosu küçük hepatik venlerdeki tromboz nedeniyle olmaktadır. Raynoud fenomeni genellikle kronik ve perzistandır ki 5 yıl ve daha fazla süre devam edebilmektedir. Nadiren de parmakta gangrene ve amputasyona gidebilmektedir. Topikal nitrogliserin ve oral tolazolin hidrokloridin değeri

gösterilememiş, ancak nifedipin ya da diğer kalsiyum kanal blokerleri bazı kişilerde yararlı olabilmektedir (20). Diğer vasküler komplikasyonlar ise; palmar-plantar eritrodisestezi, lökositoklastik vaskülit, retinal damar toksisitesi ve kapiller kaçış sendromunun gözlenmesidir.

Kemoteropötik ilaçların ekstravazasyonu (Tablo 7)

İlaçlar intravenöz uygulandığında bazen enjeksiyon yerinde bazı yan etkiler gözlenmektedir. Ekstravazasyon kemoterapi uygulamaları ile ilgili yan etkiler arasında %0.5-6 arasında ortaya çıkmaktadır. Bütün kemoteropötik ajanlar vezikan potansiyele sahip değildir. Herhangi bir vezikan ajanının doku nekrozuna yol açması söz konusudur. İrritan ilaç ise nekroza yol açmaksızın lokal inflamatuvar reaksiyon ile kendini göstermektedir. Ekstravazasyon için risk faktörleri olarak anatomik, farmakolojik, fizyolojik, radyolojik ve mekanik nedenler gösterilmektedir (21).

Antrasiklin ekstravazasyonu için tedavide dexrazoxan, %99 DMSO (dimetilsülfoksit) büyüme faktörleri (GM-CSF) ve hiperborik oksijen kullanılabilmektedir. Doxorubisin ekstravazasyonu için soğuk uygulama da önerilmektedir. Mitomisin ekstravazasyonu semptomları lezyondan 12-15 cm uzakta ve gecikmiş olarak (infüzyondan 6 hafta sonra) görülmektedir. Vinka alkaloidlerinin ekstravazasyonu hyalürinidaz ile tedavi edilebilmektedir. Mekloretoamin ekstravazasyonunun antidotu soydum tiosülfattır (21).

Kemoterapinin gastrointestinal toksisitesi

Kemoterapinin en yaygın görülen yan etkilerinden birisi diaredir. Kemoterapiye bağlı diare en sık olarak 5-Fluorourasil ve irinotecan tedavileri sırasında görülmektedir. Kemoterapi sırasında grade ≥ 3 şiddetli diare hastaların yaklaşık 1/3'ünde ortaya çıkmaktadır. Gaitanın sayısı, içeriği, volümü, hastanın hidrasyon durumu değerlendirilmelidir (22).

Oral mukozit infeksiyonlara riski artırarak ve şiddetli ağrı nedeniyle beslenme durumunu bozmakta ve yeterli sıvı almaya da engel olmaktadır. Oral mukozitin sıklığı baş ve



Tablo 8. Sık kullanılan kemoterapi ilaçlarının nörolojik komplikasyonları (15)

<i>İlaçlar</i>	<i>Nöropati</i>	<i>Myelopati</i>	<i>Akut ensefalopati</i>	<i>Kronik ensefalopati</i>	<i>Aseptik menenjit</i>	<i>Nöbet</i>	<i>Serebellar sendrom</i>
Asparaginaz			+			+	
5-Azotiopirin	+		+				
BCNU	+(SN)		+	+		+	
Bortezomib	++	+				+	
Busulfan						+++ YD	
Cisplatin	+++YD +DD +SN	+	+			+	
Sitarabin	+	+İT	+YD		+İT		+++YD
Etoposid	+SN		+			+	
Fludarabin	+		+	+YD			
Ifosfamid	+		+			+	
İnterferon-alfa	+		+			+	
Mekloreタミン	+		+			+	
Methotreksat	+	+İT	+++YD	+	+++İT	+	
Procarbazine	+		+				+
Vinca alkaloidleri	+++ +SN		+İV +++İT			+	+

Kısaltmalar: **KN:** Kranial nöropati, **SN:** Santral nöropati, **YD:** Yüksek doz, **DD:** Düşük doz, **İT:** İntratekal, **İV:** İntravenöz

boyuna uygulanan radyoterapilerde %85-100 (%25-45'i grade3/4), kök hücre nakli yapılanlarda %75-100 (%25-60'ı grade3/4), solid tümörler için myelosüpresif kemoterapi uygulananlarda %5-40 (%5-15'i grade3/4) düzeyinde gözlenmektedir (23).

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı kolaylaştıran risk faktörleri arasında 50 yaşın altında olunması, kadın cinsiyet, alkol kullanımı hikayesi, önceki kemoterapilerle kusma öyküsü, taşıt tutma hikayesi, gebelik sırasında bulantı ve kusma olması, anksiyete hikayesi sayılmaktadır (24).

L-asparaginaz ile akut pankreatit çok sık olmamasına rağmen ortaya çıktığında ilaç kesilmelidir.

Kemoterapiye bağlı nörotoksosite (Tablo 8)

Kemoterapi ilaçlarından en çok periferik sinirler (kan-beyin bariyeri gibi koruyucu etkiler olmadığı için) ekstremitelerin proximal ve distal alanlarında etkilenmektedir. Nöbetler ve ensefalopati tabloları ise santral sinir sistemi toksisitesini yansıtmaktadır. İfosfamid ile ensefalopati %10-30 oranında gözlenebilmektedir. Klinik bulguları ise bilinç kaybı, ekstrapiramidal bulgular, asterixis, kranial sinir felçleri, sinir pa-

ralizileri, psikotik davranış bozuklukları, halüsinasyonlar ve nöbetler şeklindedir. Bu bulgular genellikle ilacın kesilmesinden sonra 3-4 gün içinde kaybolur. Santral sinir sistemi toksisitesi daha çok intratekal uygulanan kemoterapilerden sonra görülmektedir. Methotreksatın akut ve kronik toksisitesinden söz edilmektedir. Geçici aseptik menenjitler akut methotreksat toksisitesinin sık görülen bulgularındandır. Kronik gecikmiş lökoensefalopati ise methotreksatın iyi bilinen ve tanınan yan etkisidir. Methionin metabolizması için gerekli olan genetik polimorfizmler de methotreksatın geç ortaya çıkan SSS'i toksisitesinden sorumlu tutulmaktadır (35, 36). Periferik sinir sistemi toksisitesine yol açan ilaçlar arasında; vinka alkaloidleri, platinum deriveleri ve taksanlar ön sıralarda yer almaktadır. Kemoterapiye bağlı kronik nöropatiyi önlemek için çeşitli ilaçlar denenmektedir. Vinkristine bağlı nöropatide glutamik asit, cisplatin ve paclitaxel'e bağlı nöropatide amifostin ve glutatyon kullanımı örnek gösterilebilir (25).

Kemoterapi ilaçlarının gonadal toksisitesi

Germinal epitel hücreleri ve testisler oldukça yüksek mitotik hıza sahip olduklarından sitotoksik kemoterapi ilaçlarına da son derece hassastır. Mekloreタミン gonadal fonksiyon-

Ekstramedüller Toksikite: Değerlendirme, Derecelendirme, Prognostik Faktörler

Tablo 9. Sistemik toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Kilo kaybı/artışı	%5-9.9	%10-19.9	>%20	-
Halsizlik	Performansta 1 derece düşme (ECOG)	Performansta 2 derece düşme	Performansta 3 derece düşme	Performans derecesi ECOG 4
Allerji	Geçici döküntü	Ürtiker	Serum hastalığı	Anafilaksi
Ateş	37.1-38 °C	38.1-40°C	>40°C	>40°C, 24 saat boyunca /hipotansiyon ile
Üşüme	Üşüme hissi var Titreme yok	Hafif titreme Tedavi gereksiz	Ciddi titreme Tedavi gerekli	-
İnfeksiyon	Hafif	Orta dereceli	Ciddi	Hayati tehdit eden

Tablo 10. Dermatolojik toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lokal injeksiyon yerinde reaksiyon	Ağrı	Ağrı ve inflamasyonla birlikte kabarıklık veya flebit	Ülserasyon	Plastik cerrahi gerekli
Cilt	Asemptomatik Maküler/papüller erüpsiyon veya eritem	Grade1 + Kaşınıtı/ diğer semptomlarla birlikte	Yaygın semptomlarla birlikte makül, papül, veziküler Erupsiyon	Eksfoliyatif veya ülsere dermatit
Alopesi	Hafif saç kaybı	Belirgin veya total saç kaybı	-	-
El-ayak sendromu	Hafif parestezi ve/ el-ayak parmaklarında uyuşukluk	Orta düzeyde parestezi ve/ uyuşukluk lokal dermatitisle veya değil	Lokal dermatitisle veya olmadan distal falanksalarda ağrılı şişme	-

Tablo 11. Gastrointestinal toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Stomatitis	Ağrısız ülser, eritem veya hafif ağrı	Ağrılı ülser, eritem veya ödem fakat oral alabiliyor	Grade 2 + oral alamıyor	Enteral veya parenteral destek gerekiyor
Bulantı	Oral alımı azalmış ancak yeterli yiyebiliyor	Oral alımı belirgin azalmış ancak halen yiyebiliyor	Oral alımı yok denecek düzeyde	-
Kusma	24 saatte 1 kez	24 saatte 1-5 kez	24 saatte 6-10 kez	24 saatte 10 kezden fazla veya parenteral destek gerekli
Diare	Normalden 2-3 kez/gün fazla defekasyon	Normalden 4-6 kez/gün fazla defekasyon veya nokturnal defekasyon veya hafif kramp	Günde 7-9 kez defekasyon veya inkontinans veya ciddi kramp	Günde 10 kezden fazla defekasyon, kanlı diare veya parenteral destek gerekli
Konstipasyon	Hafif	Orta dereceli	Ciddi	96 saatten uzun süren ileus

ları en çok baskılayan ilaç olmasına rağmen, diğer kombinasyon kemoterapi ilaçları da gonadotoksik olabilmektedirler. Erişkin erkeklerde MOPP benzeri tedavilerle en belirgin olarak spermatogenez etkilenmektedir. Akut lösemi tedavisindeki ilaçlar daha az gonadal toksisiteye yol açmaktadır. Kadınlarda siklofosamid ve sitarabin içeren rejimlerle daha yaygın folliküler hasarlanma izlenmektedir. Pubertedekilere göre puberte öncesi kızlarda hormonal aks rölafif olarak korunmuştur. Erişkin kadınlarda alkilleyici ilaçlarla

amenore ortaya çıkmaktadır. Mekloretamin, siklofosamid ve Hodgkin tedavisinde kombinasyonda kullanılan ilaçlar değişik düzeylerde infertiliteye neden olmaktadır (15).

Kemoterapinin göz toksisitesi

Kemoterapinin göze ait yan etkileri rölafif olarak nadirdir ancak potansiyel olarak geri döndürülebilmeleri zordur. Steroid kullanımından sonra en yaygın izlenen geç ortaya çıkan



Tablo 12. Hepatik toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Karaciğer (Klinik)	-	-	Prekoma	Koma
Amilaz	<1.5 x N	1.5-2 x N	2.1-5 x N	>5.1 x N
Bilirubin	-	< 1.5 x N	1.5-3 x N	> 3 x N
SGOT/SGPT	≤2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-20 x N	> 20 x N
ALP veya 5'	≤2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-20 x N	> 20 x N

Tablo 13. Üriner/Metabolik toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Kreatinin	<1.5 x N	1.5-3 x N	3.1-6 x N	>6 x N
Proteinüri	1+ veya < 3g/L	2-3+ veya 3-10g/L	4+ veya >10g/L	Nefrotik sendrom
Hematüri	Sadece mikroskopik	Gros, pıhtı yok	Gros pıhtılı	Transfüzyon gerektiren
Hiperkalsemi	10.6-11.5	11.6-12.5	12.6-13.5	> 13.5mg/dL
Hipokalsemi	8.4-7.8	7.7-7	6.9-6.1	≤6 mg/dL
Hipomagnezemi	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	≤0.5 mg/dL
Hiperglisemi	116-160	161-250	251-500	>500 mg/dL veya ketoasidoz

Tablo 14. Pulmoner ve vasküler toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Akciğer	Asemptomatik pulmoner fonksiyon anormallikleri	Ciddi egzersizde dispne	Normal aktivitelerde dispne	İstirahat dispnesi
Hipertansiyon	Tedavi gerektirmeyen asemptomatik geçici diastolik 20 mmHg'dan fazla artış veya normalden 150/100 den yüksek olma	Tedavi gerektirmeyen asemptomatik rekürren veya sürekli olarak 20 mmHg dan fazla artış veya normalden 150/100 den yüksek olma	Tedavi gerektiren	Hipertansif kriz
Hipotansiyon	Tedavi gerektirmeyen değişiklik (geçici ortostatik hipotansiyon)	Sıvı replasmanı veya ek tedavi gerektiren ancak hospitalizasyon gerektirmeyen	Tedavi ve hospitalizasyon gerektiren ancak ilacın kesilmesinden sonra 48 saat içinde gerileyen	Tedavi ve hospitalizasyon gerektiren ve ilacın kesilmesinden sonra 48 saatten uzun süren

bulgunun katarakt olduğu belirtilmektedir. Yüksek dozlarda sitarabin ise konjonktivit, bulanık görme, fotofobi ve oküler ağrı'ya yol açabilir ve suni gözyaşı ile glukokortikoidli göz damlaları etkili olabilmektedir. Siklofosamid bulanık görme ile birlikte blefarokonjonktivit tablosuna yol açabilmektedir. Busulfan da katarakta sebep olabilir. Nitrozürelere değişik derecelerde retinopatiye yol açmaktadır. Kemik iliği transplantasyonundan sonra siklosporin kullanımı optik atrofi ve progresif körlüğe neden olabilmektedir. Otolog transplantasyonda kullanılan dozlarda BCNU (yüksek doz intravenöz, 800mg/m²)'yu takiben retina içi kanamalar, sinir infarktları ile progresif görme kaybı gelişebilmektedir. Göz toksisitesi ayrıca yüksek doz methotreksat tedavisi sırasında bulanık görme,

yanma ve kuruluk gibi yakınmalarla bildirilmiştir. Vinkristin kullanımı ile optik nöropati reversibl kranial nörit, korneal hipoestezi'ye ait bulgularla karşılaşılabilmektedir (15).

Genel toksisite kriterleri: (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events) (27) (Tablo 9-16)

Sonuç olarak tedavinin yan etkilerinin bilinmesi ve bildirilmesi en az tedavinin etkinliği kadar önem taşımaktadır; ancak konu üzerinde dünyada da henüz bir standart geliştirilmemiş olmakla beraber yaygın olarak kullanılan doğru raporlama ve skollama çalışmaları ve öneriler vardır. Hasta

Ekstramedüller Toksikite: Değerlendirme, Derecelendirme, Prognostik Faktörler

Tablo 15. Kardiyak toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Aritmiler	Asemptomatik ve geçici; tedavi gerektirmez	Tekrarlayan veya sürekli; tedavi gerektirmez	Tedavi gerektirir	Monitorizasyon gerektirir; veya ventriküler taşikardi ve fibrilasyon
Kardiyak iskemi	Non-spesifik T dalgasında düzleşme	Asemptomatik ST/T değişiklikleri, iskemi	İnfarkt delili olmadan angina	Akut MI
Kardiyak fonksiyon	Asemptomatik ve istirahat ejeksiyon fraksiyonunda %20' den az azalma	Asemptomatik ve istirahat ejeksiyon fraksiyonunda %20' den fazla azalma	Tedaviye cevap veren hafif kalp yetmezliği	Ciddi veya refrakter KKY
Perikard	Asemptomatik efüzyon; drenaj gerekli değil	Perikarditis (göğüs ağrısı, EKG değişikliği)	Semptomatik efüzyon; drenaj gerekli	Tamponad; drenaj acilen gerekli

Tablo 16. Nörolojik toksisite kriterleri

Toksosite	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Myalji	Hafif kas ağrısı; tedavi gereksiz	Orta derecede kas ağrısı tedavi gerekli ancak CPK yükselmemiş	Ciddi kas ağrısı tedavi gerekli ve CPK yükselmiş	-
Motor	Objektif bulgu olmadan subjektif güçsüzlük	Fonksiyonları belirgin etkilemeyen, objektif hafif güçsüzlük	Fonksiyonları bozan objektif güçsüzlük	Paralizi
Duyusal	Hafif parestezi, derin tendon reflekslerinde kayıp	Orta düzeyde parestezi, hafif ve orta düzeyde objektif sensorial kayıp	Ciddi objektif duyuşal kayıp veya parestezi ve fonksiyonları etkilenmiş	-
Kortikal	Hafif somnolens veya ajitasyon	Orta derecede somnolens veya ajitasyon	Ciddi düzeyde; somnolens, ajitasyon, konfüzyon, dezoryantasyon, halüsinasyon	Koma, nöbet, toksik psikoz
Nöbet	-	Basit kısmi nöbet; bilinç korunmuştur; kendi kendini sınırlar veya kontrol altındadır.	Kompleks parsiyel veya generalize nöbet, bilinç bozulmuştur; kendi kendini sınırlar veya kontrol altındadır.	Uzamış, tekrarlayan kontrol altına alınamayan nöbet (status epileptikus)
Serebellar	Hafif koordinasyon bozukluğu, disdiadokinezi	İntensiyonel tremor, kelimeleri yuvarlayarak konuşma, nistagmus	Lokomotor ataksi	Serebellar nekroz
Ruhsal durum	Hafif anksiyete veya depresyon	Orta düzeyde anksiyete veya depresyon	Ciddi anksiyete veya depresyon	İntihar düşünceleri
Baş ağrısı	Hafif	Orta düzeyde veya ciddi ancak kontrol edilebilir	Ciddi ve sürekli	-
Görme	-	Bulanık görme veya diplopi	Semptomatik subtotal görme kaybı	Körlük
Duyuma	Odyometride asemptomatik duyma kaybı	Kulak çınlaması	Semptomatik duyma kaybı, işitsel yardımla düzeltilebilir	Sağırılık, düzeltilemez

Not: Grade 5: Ölüm

kontrolleri sırasında aslında hastalığın takibinin yapıldığı, tedavilere bağlı yan etki sorgulaması, yaşam kalitesi bulgularının geri planda kaldığı bilinmektedir (7). Ülkemizde de kemoterapinin erken ve geç yan etkilerin tanınmasına, skorlanmasına ve raporlanmasına gösterilecek özen ve dikkat oluşturulmalıdır. Yan etkilerle ilgili iyileştirmelerin yolunun

tedavisi yapılmış tüm hastaların bir çalışma protokolü hastası titizliği ile izlenmesinden geçtiği görülmektedir. Karmaşık ve zaman alıcı özellikleri nedeni ile günlük rutinde kullanımı zor yan etki değerlendirme ve kayıt formlarının sadeleştirilerek kullanımı tartışılmalıdır.



Kaynaklar

1. Chatelut E, Delord JP, Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Investigational New Drugs* 21: 141-48, 2003.
2. Furue H. Toxicity criteria. *Gan To Kagaku Ryoho* 22 (5) : 616-26, 1995
3. Basch E, Artz D, Dulko D, Scher K, Sabbatini P, Hensley M, Mitra N, Speakman J, McCabe M, Schrag D. Patient online self-reporting of toxicity symptoms during chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 3552-3561, 2005.
4. Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 24: 3933-3938, 2006.
5. Crilley P, Topolsky D, Styler MJ, Bernstein E, Resnick K, Mullaney R, Bulova S, Brodsky I, Marks DI. Extramedullary toxicity of a conditioning regimen containing busulphan, cyclophosphamide and etoposide in 84 patients undergoing autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 15(3): 361-5, 1995.
6. Sassi G, Striano B, Merio UA. A reporting system for the assessment of chemotherapy toxicity. *J Oncol Pharm Pract* 11 (2): 63-7, 2005.
7. Atasoy BM, Ünsal DK, Dinçbaşı FÖ, Yamaç D, Okkan S, İçli F. Yan etki değerlendirilmesi ve kaydı üzerine anket sonuçları: "Türk onkoloji grubu (TOG) erken-geç yan etkiler çalışma grubu" araştırması. *Türk Onkoloji Dergisi* 22(1): 13-19, 2007.
8. Maedors M, Floyd J, Pery MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33: 98-105, 2006:
9. Abid SH, Malhotra V, Pery MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Current Opinion in Oncology* 13: 242-248, 2001.
10. Philit F, Cordonnier C, Michallet M, Cordier JF. Lung complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Mal Respir* 13: 71-84, 1996.
11. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Pery MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33: 50-67, 2006.
12. De Jonge MJA, Verweij J. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol* 33: 68-73, 2006.
13. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 33: 86-97, 2006.
14. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer* 520-527, 2007.
15. Doru T. Chemotherapy toxicities and complications. In: Young NS, Gerson SL, High KA (eds). *Clinical Hematology*, Philadelphia, 2006; 1144-1154.
16. Johnson SA. Anthracycline-induced cardiotoxicity in adult hematologic malignancies. *Semin Oncol* 33: 22-27, 2006.
17. House KW, Simon SR, Pugh RP. Chemotherapy-induced myocardial infarction in a young man with Hodgkin's disease. *Clin Cardiol* 15(2): 122-5, 1992.
18. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 23(30): 7685-96, 2005.
19. Panjrath GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *J Nucl Cardiol* 13(3): 415-26, 2006.
20. Shahab N, Haider S, Doll DC. Vascular toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 33: 121-138, 2006.
21. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: Prevention and treatment. *Semin Oncol* 33: 139-143, 2006.
22. Arnold RJG, Gabrail N, Raut M, Kim R, Sung JCY, Zhou Y. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer. *J Support Oncol* 3: 227-232, 2005.
23. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 4(1): 009-013, 2006.
24. Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. *J Support Oncol* 4(1): 003-008, 2006.
25. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 18: 321-324, 2006.
26. Dunlap B, Paice JA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a need for standardization in measurement. *J Support Oncol* 4: 398-399, 2006.
27. Appendix B-2/ Toxicity of chemotherapy. In: Casciato DA (ed). *Manual of clinical oncology*, fifth edition, Philadelphia, 2004, 698-703.

