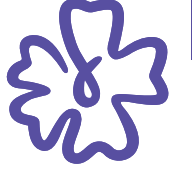


VOLUME: 10/3

EYLÜL 2022

ISSN 2147-6160

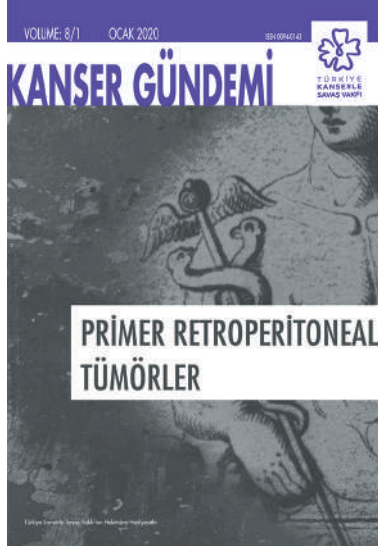
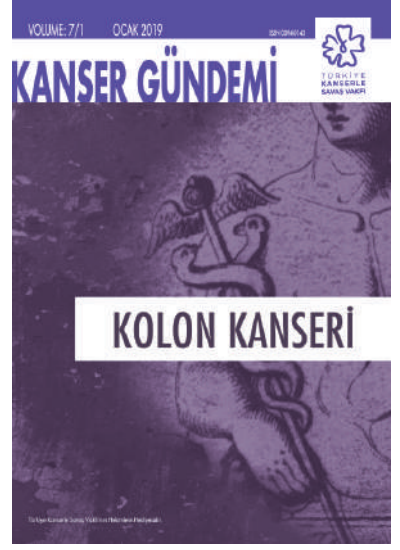
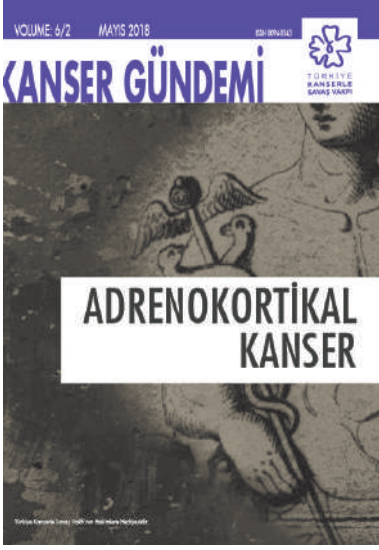


TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

KANSER HASTASINDA YOĞUN BAKIM

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume 10/3, Eylül 2022

KANSER HASTASINDA YOĞUN BAKIM

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Tařpınar
Anısına

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Ekim 2022

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Kaya Yorgancı

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Kaya Yorgancı

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Şuayib Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Cihangir Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

Dr. Sema Turan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

Dr. Hakan Taban

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Ömer Dizdar

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Muhammed Emin Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

Dr. Timuçin Erol

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Seval Ürkmez

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Yalım Dikmen

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Nahit Çakar

Koc Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Emin Yalçın İnel

Vehbi Koç Vakfı, Amerikan Hastanesi, Genel Yoğun Bakım Ünitesi

Dr. Murat Sungur

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Çağlayan Selenge Bedük Esen

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Cengiz

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Nezih Akkapulu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ömer Cennet

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Hilmi Anıl Dinçer

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Bülent Doğrul

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Begüm Erdemir Süllü

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Bilim Dalı*

Dr. Seda Banu Akıncı

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Bilim Dalı*

**Türkiye Kansere Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Kanser hastaları gerek hastalıklarının gerekse tedavilerinin yarattığı kırılganlıklar nedeniyle, sıklıkla yoğun bakım gereksinimi duyarlar. Ayrıca yaşamları, seyrek olmayarak Yoğun Bakım ünitelerinde sonlanır. Sayın Prof. Dr. Kaya Yorgancı'nın uyarısı ve önerisi ile, bugüne kadar bu önemli konuyu ele almadığımızı fark edip, kendisinden sayı editörlüğünü yapması ricasında bulunduk. Sağ olsun, bizi kırmayarak, bu görevi üstlendi ve konuyu, belirlediği değerli uzmanlarla irdeledi. Hepsinin emeklerine sağlık.

Sayının, onkoloji hastaları ile ilgilenen, hatta karşılaşan tüm hekimlere yararlı olmasını diliyoruz.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZ

Yoğun bakım, dünyada ve ülkemizde 1970’li yıllardan sonra kurumsallaşmaya başlamış genç bir bilim dalıdır. Tıbbi ve cerrahi onkolojik tedavilerde de, benzer şekilde, son otuz yılda belirgin bir iyileşme dikkati çekmektedir. Bu nedenlerle yoğun bakım gerektiren onkolojik hasta sayısı giderek artmaktadır. Yoğun bakımın türüne göre hasta popülasyonunun neredeyse yarıya yakını bu hasta grubundan oluşmaktadır.

Elinizdeki bu dergide kanser hastalarında yoğun bakım izlem ve tedavisi gereken durumlar, konunun uzmanları tarafından ele alınmıştır. Değerli zamanlarını bu sayının oluşmasına harcayan meslektaşlarıma içtenlikle teşekkür etmek isterim.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı’nın değerli yöneticilerine de böyle bir konuyu gündeme aldıkları için şükranlarımı sunuyorum. İyi okumalar dileklerle.

Prof. Dr. Kaya YORGANCI

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

İÇİNDEKİLER

ONKOLOJİ HASTALARINDA YOĞUN BAKIM	9
Prof. Dr. Kaya Yorgancı ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Şuayip Yalçın ⁽²⁾ (1) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı (2) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	
KANSER HASTALARINDA YOĞUN BAKIMA KABUL VE ÇIKARTMA KRİTERLERİ	11
Doç. Dr. Cihangir Doğu, Prof. Dr. Sema Turan Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği	
KANSER TEDAVİLERİNİN YOĞUN BAKIMLA İLGİLİ KOMPLİKASYON VE TOKSİSİTELERİ	17
Uzm. Dr. Hakan Taban, Prof. Dr. Ömer Dizdar Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	
KANSERLİ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI	26
Uzm. Dr. Muhammed Emin Çelik Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği	
KANSERLİ YOĞUN BAKIM HASTASINDA BESLENME	33
Doç. Dr. Timuçin Erol Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
KANSER HASTALARINDA AKUT VE KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ	38
Uzm. Dr. Seval Ürkmez, Prof. Dr. Yalım DİKMEN İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı	
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NÖTROPENİK ATEŞ	47
Prof. Dr. Gökhan Metan Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
ONKOLOJİ HASTALARINDA SEPSİS	54
Prof. Dr. Nahit Çakar ⁽¹⁾ , Uzm. Dr. Emin Yalçın İnel ⁽²⁾ (1) Koc Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (2) Vehbi Koç Vakfı, Amerikan Hastanesi, Genel Yoğun Bakım Ünitesi	
KANSERLİ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ	63
Prof. Dr. Murat Sungur Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı	
YOĞUN BAKIM GEREKTİREN RADYOTERAPİ KOMPLİKASYONLARI	70
Dr. Çağlayan Selenge Bedük Esen, Prof. Dr. Mustafa Cengiz Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	
ONKOLOJİK GASTROİNTESTİNAL CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA PERİOPERATİF YÖNETİM	76
Doç. Dr. Nezih Akkapulu Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
KANSER HASTALARINDA AKUT KARIN	81
Uzm. Dr. Ömer Cennet Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	

KANSER HASTASINDA YOĞUN BAKIM GEREKTİREBİLECEK HEPATOBİLİYER SORUNLAR	85
Uzm. Dr. Hilmi Anıl Dinçer, Doç. Dr. Ahmet Bülent Doğrul <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
KANSER HASTALARINDA YAŞAMIN SONU KARARLARI	90
Uzm. Dr. Begüm Erdemir Süllü, Prof. Dr. Seda Banu Akıncı <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı</i>	
YAZIM KURALLARI	102



ONKOLOJİ HASTALARINDA YOĞUN BAKIM

Dr. Kaya Yorgancı⁽¹⁾, Dr. Şuayip Yalçın⁽²⁾

(1) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

(2) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Günümüzde yoğun bakım gerektiren kanser hastası sayısı giderek artmaktadır. Bu hastaların yoğun bakımda izlem ve tedavisi mortaliteyi doğrudan azaltıcı etki göstermektedir. Yoğun bakım gerektiren hastanın erken fark edilmesi, onkoloji ve yoğun bakım ekiplerinin sürekli iletişimi ve etkin tedavi girişimleri bu grup hastada hayati öneme sahiptir.

Abstract:

The number of cancer patients requiring intensive care is increasing. Close follow-up and treatment of these patients in the intensive care unit directly reduces the mortality rates. Early recognition of the patient requiring intensive care, continuous communication of oncology and intensive care teams, and effective treatment interventions are of vital importance in this group of patients.

Günümüzde, erken tanı ve daha etkin tıbbi ve cerrahi tedavi seçenekleri nedeniyle kanser hastalarının prognozunda önemli bir iyileşme dikkati çekmektedir⁽¹⁾. Tedavi ile kanser hastalığının tümüyle ortadan kaldırılması yanında bir grup hastada kanser, tıpkı diyabet veya ateroskleroz gibi, kronik bir hastalık halini alabilmekte ve bu hasta grubu uzun yıllar yaşayabilmektedir. Bu kazanımlarla birlikte kanser hastalarının tedavi süreçleri içerisinde yoğun bakım gereksiniminde de bir artış dikkati çekmektedir. Kanser hastalarının tedavileri sürecinde yoğun bakım izlemi sağkalıma doğrudan olumlu etki gösteren bir süreçtir⁽²⁾.

Kanser hastalarının yüzde 5-10'unda tanı ve tedavi süreçlerinin herhangi bir döneminde yoğun bakım gereksinimi olmaktadır. Bu oran özofagus, pankreas kanseri gibi tedavi süreçlerinin karmaşık ve prognozlarının daha olumsuz olduğu hasta gruplarında daha da fazladır. Yoğun bakımın türüne, hastanede tedavi edilen hasta grubun çeşitliliğine göre değişimle birlikte yatan hastaların yüzde 13-51'i kanser hastalarından oluşmaktadır⁽³⁾.

Öte yandan kanser hala ölümcül bir hastalık olarak görülmekte, yoğun bakıma kabulleri sırasında direnç ile karşılaşılabilir. Belirsiz veya öngörülemez sağkalım, agresif yoğun bakım tedavilerinin kanser hastalarında uygulanamayacağı kaygısı bu direncin temel nedenlerini oluşturmaktadır⁽³⁾. Halbuki, yukarıda da değinildiği gibi bir çok kanser türü tedavi edilebilmekte veya kronik bir hastalık halini alabilmektedir. Hatta bazı malign olmayan hastalıklar, kanserden daha olumsuz bir prognoza sahip olabilmektedir.

Onkoloji ekibi, kritik durumdaki kanser hastasının izlem ve tedavisinde birincil rol oynar. Genel durumu kötüleşen hastanın erken dönemde fark edilmesi hayati öneme sahiptir. Bu tür hastalar erken dönemde yoğun bakıma alınırsa mortalite 2/3'e varan oranlarda azalabilmektedir⁽⁴⁾. Ayrıca onkoloji ekibinin bir diğer temel sorumluluğu, yoğun bakım ekibine hastanın onkolojik tanı ve tedavi süreci ve bu hastalara özgü sorunlar hakkında bilgi vermektir.

Kanser hastaları yoğun bakıma değişik nedenlerle kabul edilirler. Bu derginin diğer bir makalesinde daha

ayrıntılı anlatılacağı üzere ameliyat öncesi ve sonrası bakım, malignitenin ve tedavisinin oluşturduğu komplikasyonlar veya kanserle ilintisiz nedenlerle yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkabilir. Tüm bu nedenlerin oluşturduğu solunum yetmezliği, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar en sık yatış nedenleridir⁽⁴⁾.

Kanser hastalarının yoğun bakıma yatış endikasyonları doğrudan mortalite ile ilişkilidir. Olağan ameliyat sonrası bakım yaklaşık % 11 mortalite riskine sahip iken cerrahi komplikasyonlara bağlı yoğun bakıma tekrar yatışın % 40 dolayında mortalite riski söz konusudur. Cerrahi dışı nedenler daha yüksek mortalite riskine sahiptir ve bu oran % 60'lara yaklaşmaktadır⁽²⁾.

Yoğun bakımdaki kanser hastalarında kötü prognzun temel belirleyicileri yaş, performansı kötü hastalar, çoklu organ yetmezliği ve uzamış mekanik ventilasyondur⁽²⁾. Bu nedenle yoğun bakıma yatışı veya sevkı yapılacak kanser hastalarının seçimi son derece önemlidir. Bu noktada uygun hasta seçimini belirleyecek kriterler

de maalesef yoktur. APACHE II, SAPS, SOFA skorları gibi hasta iyiliğini belirleyen kriterler yol gösterici değildir⁽⁵⁾. Yoğun bakıma alınması uygun görülmeyen, genel durumunun çok kötü olduğu düşünülen hastalar altı aya kadar yaşayabilmekte, genel durumunun iyi olduğu, yoğun bakımdan fayda görebileceği düşünülen hastaların ise % 20'den fazlası 30 gün içerisinde kaybedilebilmektedir⁽⁵⁾.

Kanser hastasının yoğun bakımdaki izlem ve tedavisi sırasında onkolog ve yoğun bakımçı arasında sıkı bir ilişim gerekir. Hastalar tedaviye yanıt ve prognoz açısından sıklıkla değerlendirilmelidir. Hastanın mahremiyetine saygı duyulmalı, hasta yakınları ile sürekli iletişim içerisinde olunmalıdır.

Sonuç olarak her türlü tanı ve tedavi sürecinin giderek iyileştiği günümüz tıbbında kanser hastalarının yoğun bakımda izlemi titizlikle planlanması gereken önemli bir süreçtir.

KAYNAKLAR

- (1) Peigne V, Rusinova K, Karlin L ve Ark: *Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. Intensive Care Med.* 2009, 35: 512-518.
- (2) Silvio A. Namendys-Silva: *Outcomes in Critically Ill Oncologic Patients, In JL Nates, KJ Price (Eds), Oncologic Critical Care, Cham, Switzerland, Springer, 2020, 121-126.*
- (3) Martos-Benítez FD, Soler-Morejón CD, Lara-Ponce KX ve Ark.: *Critically ill patients with cancer: A clinical perspective, World J Clin Oncol.* 2020; 11: 809-835.
- (4) Varela IP, Portillo IP: *Critical Care Admissions and Discharge Criteria in Cancer Patients. In JL Nates, KJ Price (Eds), Oncologic Critical Care, Cham, Switzerland, Springer, 2020, 19-32.*
- (5) Thiéry G, Azoulay E, Darmon M ve Ark: *Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. J Clin Oncol.* 2005, 23: 4406-13.



KANSER HASTALARINDA YOĞUN BAKIMA KABUL VE ÇIKARTMA KRİTERLERİ

Dr. Cihangir Doğu, Dr. Sema Turan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

Özet:

Kanser hastalarının yoğun bakıma kabulü sırasında malignansi ve metastazın varlığından çok hastalık ağırlık skorlama skoru ve uzun dönem prognoz değerlendirilmelidir. Yatış kararı yoğun bakım uzmanı, medikal onkolog ve cerrah tarafından konmalıdır. Geç kabul mortaliteyi arttırmaktadır. Endikasyonlar ise hastalık ilişkili ve tedavi ilişkili olarak ikiye ayrılabilir. En sık rastlanan sebepler akut solunum yetmezliği, hipotansiyon-şok, sepsis, akut böbrek yetmezliği, ileri yaş, yüksek SOFA skoru, TLS, kardiyak arrest dir. Yoğun bakımdan taburculukta da ekip olarak karar verilmelidir.

Abstract:

During the admission of cancer patients to the intensive care unit, the disease severity score and long-term prognosis should be evaluated rather than the presence of malignancy and metastasis. The decision for intensive care admission should be made by the intensive care specialist, medical oncologist and surgeon. Late admission increases mortality. Indications can be divided into disease-related and treatment-related. The most common causes are acute respiratory failure, hypotension-shock, sepsis, acute renal failure, advanced age, high SOFA score, TLS, cardiac arrest. For intensive care discharge, the decision should be made as a team.

Giriş:

Türkiye’de 2017 verilerine göre 102191 hasta rapor edilmişken⁽¹⁾ International Agency for Cancer 2020 de 233834 vaka olduğunu bildirmiştir⁽²⁾ Görüntüleme, erken tanı, tedavi ve bakım modalitelerindeki gelişmelerin ışığında Birleşik devletlerde kanser mortalitesi 1990’a kıyasla %23 azalmıştır⁽³⁾ Mortalitenin azalması servis ve yoğun bakım yatışlarında da artışa sebep olmaktadır. Birleşik devletlerde her beş kişiden birisi yaşamının sonunda yoğun bakıma kabul edilirken⁽⁴⁾ gelişmiş diğer ülkelerde iki katına ulaşmaktadır⁽⁵⁾. Ülkemizde bu konu ile ilgili projeksiyon bulunmamakla birlikte bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. 1999 da yayınlanan, yoğun bakım kabul, triyaj ve taburculuk kılavuzunda metastatik hematolojik veya onkolojik maligniteleri olan hastaların, %90’a varan bir

ölüm oranı olduğu ve yoğun bakım ünitesi için zayıf adaylar olduğunu belirtilmiştir. Bu nedenle Birleşik Devletlerde kanser hastalarının yoğun bakım ünitesine kabul edilmemesi sık görülmekte idi⁽³⁾. İmmünoterapinin gelişmesi ile hastaların yaşam beklentileri ve hayat kaliteleri önemli ölçüde artmıştır. Ancak bu tedaviler yaşamı tehdit edici komplikasyonlar ve yoğun bakım başvurularına sebep olabilmektedir. Yoğun bakım takibi potansiyel olarak geri dönüşümlü durumlarda önerilmektedir⁽⁶⁾. Birleşik devletlerde kronik kalp yetmezliği, akciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalar yoğun bakıma kabul edilir iken kanser hastalarının yatışları geri dönüşümsüz durumları sebebiyle yapılmamaktadır ve kanser hastalarının hastane içi mortaliteleri yüksek olarak bulunmuştur⁽⁷⁾. Ancak ülkemizde yoğun bakım ihtiyacı doğan hastanın geri dönüşümsüz durum-

ları sebebiyle yoğun bakım kabulünün yapılmaması söz konusu değildir. Uzman görüşü olarak, ileri evre malignitesi olan hastaların YBÜ'ye kabulünün en erken hastalık evresinde reddedilmesi önerilmemektedir, çünkü bu, tedaviye yanıtın bilinemediği bir dönemdir⁽⁸⁾.

Yoğun Bakım Endikasyonları:

İki ana başlık altında incelenebilir:

1. Hastalık ilişkili

- a. Enfeksiyöz (Pnömoni, sepsis, nötropenik ateş)
- b. Non-enfeksiyöz (Pulmoner emboli, Hiperkalsemi, Tümör lizis sendromu, Süperior vena kava sendromu, Dissemine intravasküler koagülasyon, Adrenal yetmezlik/kriz, Spinal kompresyon, hiperürisemi, Lambert-Eaton sendromu, Hiponatremi, Nöbet, Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, Üst hava yolu obstrüksiyonu, Malign perikardiyal tamponad, Hiperviskozite sendromu, Hiperlökositik sendrom, Trombositopeni, Kanama, sıvı yüklenmesi, Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, pnömonit)
2. Kemoterapi ilişkili (Nötropenik ateş, Anafilaksi, Sitokin salınım sendromu, Aritmi, Pulmoner tromboembolizm, Tümör lizis sendromu, Konjestif kalp yetmezliği, İlaç kaynaklı organ yetmezliği, All-trans retinoik asit sendromu, Trombositopeni/hemoraji, Trombotik mikroanjyopati)

Yoğun Bakıma Kabul Edilme Zamanı:

Gecikmiş yoğun bakım kabulünün mortaliteyi artırdığı görülmüştür. Song ve ark. çalışmasında 199 hasta değerlendirilmiştir ve hayatta kalan hastaların ortalama başvuru süresi kaybedilenlere oranla daha kısa olarak rapor edilmiştir⁽⁹⁾. Azoulay ve ark. yaptığı ve 1011 hastayı inceledikleri çalışmada da semptom mevcudiyetinden itibaren yoğun bakım başvurusunun geciktiği hergün mortalite riski 1, 2 kat artmaktadır⁽¹⁰⁾.

Yoğun bakıma kabul kararının yoğun bakım uzmanı, klinik doktorları veya klinik hemşireleri tarafından ayrı ayrı verilebildiği örnekler dünyanın çeşitli merkezlerinde mevcuttur. En ideali bu kararın ekip olarak alınabilmesidir. Yoğun bakım uzmanı öncülüğündeki triyaj ekibi tarafından karar verilmesi ile yoğun bakım yatış sürelerinin kısalacağı, yatak uygunluğunun arttığı ve bekleme sürelerinin azaldığı daha önce rapor edilmiştir⁽¹¹⁾. Farklı ülkelerdeki hekimlerin yoğun bakım başvurularını önceliklendirmelerini inceleyen çalışmada açıklayıcı kılavuzların varlığına rağmen hekimler arasında fikir birliğinin sağlanamadığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. Yoğun bakım kliniğine hakim, hasta ihtiyaçları değer-

lendiren hekim önderliğinde yapılması önerilmektedir⁽³⁾.

Yoğun Bakıma Kabulü Etkileyen Faktörler:

Daha öncelerde hastalığın tanısı, eşlik eden durumlar, tedavi ilişkili semptomlar etkili iken yeni çalışmalarda altta yatan malignite veya evrenin mortalite üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir⁽¹³⁾. Triage kararı vermek için yaş, başvuru tanısı, hastalık şiddeti, mevcut YBÜ yatak sayısı ve cerrahi durumun etkisinin incelendiği bir çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerde mortalite %14 olarak bulunurken, YBÜ yatışı olmayanlarda %36 rapor edilmiştir⁽¹⁴⁾. Ülkemizdeki yasal mevzuat yoğun bakım ihtiyacı bulunan hastanın yatışının geciktirilmesi veya reddini imkânsız kılmaktadır.

Yatış Nedenleri:

Kanserli hastaların yoğun bakım ünitesine ana yatış nedenleri hipotansiyon (şok) ve akut solunum yetmezliğidir. Bunları sepsis, akut böbrek hasarı, kanama, onkolojik aciller ve post-operatif bakım izler. Sepsis tanısı ve yönetimindeki ilerlemeler, kanserli kritik hastalığı olan erişkin hastalarda sepsise bağlı ölüm oranlarında %28 gibi önemli bir azalmaya yol açmıştır. The Sepsis Occurrence of Acutely Ill Patients (SOAP) çalışmasında, kanserli ve kansersiz hastalarda benzer mortalite bildirdi (%27'ye karşı %23)⁽¹⁵⁾. Mekanik ventilasyon ve vazopressör destek alan veya renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda kötü sonuçların beklendiğini bildirmektedir. Kötü performans durumu da bir belirteçtir⁽¹⁶⁾. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ileri evre kanserli kritik hastaların %60'ı hiçbir zaman taburcu edilememektedir. Hayatta kalanların da %55 ila 75'i ağrı, rahatsızlık, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi ciddi semptomlar bildirmektedir⁽¹⁷⁾. Bu grup için, kardiyak tamponad, şiddetli dehidratasyon ve non invazif ventilasyona uygun solunum yetmezliği gibi geri dönüşümlü durumların tedavisi için yoğun bakım ünitesine yatış uygun olabilir. Akut hastalığın etiyolojisi ile ilişkili prognoz ve maligniteden beklenen yaşam süresi, yoğun bakım ünitesine kabul edilmesinden önce veya hemen sonra değerlendirilmesi önerilmektedir⁽¹⁸⁾. Daha iyi sonuçlar, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların daha iyi seçilmesinin bir sonucudur.

Prognozu Tahmin Etme:

Yoğun bakıma hasta kabulünde malignansi ve metastazın varlığından çok hastalık ağırlık skorlama skoru ve uzun dönem prognoz değerlendirilmelidir. Karaciğer metastazlı meme kanserinin 5 yıllık yaşam şansının %50 den fazla olduğu⁽¹⁹⁾ ve medikal onkoloji hastalarının yaşam sürelerinin 10,6 ay⁽²⁰⁾ olduğu göz önünde bu-

ludurulur ise kısa dönemli yoğun bakım desteğinden fayda görebilecekleri gözden kaçırılmamalıdır. Kanser hastalarının yoğun bakıma kabulü için çok özellikli kriterler mevcut değildi. Hastalığın türü, şiddeti, yandaş hastalıklar beklenen prognoz mutlaka hasta başında değerlendirilmelidir. Kanser hastalarında yoğun bakıma yatışların değerlendirildiği bir çalışmada, “çok iyi” olduğu için yatırılmayan hastaların %20’si taburcu olmadan hayatını kaybederken, “çok hasta” olduğu için yatırılmayan hastaların %25’i hayatta kalmıştır⁽²¹⁾. Yoğun bakıma kabul ile ilişkili objektif kriterler (**Tablo-1**)’de sunulmuştur.

Tablo-1Kısa süreli mortalite ile ilişkili faktörler

Mortalite ile ilişkisi	Mortalite ile ilişkisi yok	Daha düşük mortalite
Yaş	Nötropeni	Pozitif kan kültürü
Hastalık ciddiyet skorlaması	Son uygulanan kemoterapi	Nötropenik sepsiste antibiyotik kombinasyonu (aminoglikozitler?)
Organ yetmezliği sayısı ve şiddeti	Otolog kök hücre nakli	Nötropenik sepsiste santral ven hattının çıkarılması
Akut böbrek yetmezliği		
İnvazif mekanik ventilasyon		
Geç başvuru		
Komorbiditeleri		
Hastaneye yatış öncesi performans skoru, ileri tümör evreleri		
Allojenik kök hücre nakli sonrası akut graft-versus-host hastalığı		
Kardiyak arrest sonrası başvuru		
İnvaziv pulmoner aspergilloz		

Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine-a narrative review. *ESMO Open* 2016; 1: e 000018. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000018>’ dan alınmıştır.

Solid tümörler ile hematolojik malignitelerin sonuçlarının farklı olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Yoğun bakım destek ihtiyacı bulunan kök hücre nakli hastalarında mortalite yüksek iken yoğun bakım ihtiyacı bulunmayanlarda daha düşük mortalite görülmüştür⁽²²⁾. Uzun dönemde kanserin prognostik özellikleri önem kazanırken kısa dönemli sonuçlarda hastalık ağırlık skorlaması ve zamanında yoğun bakım başvurusu önem kazanmaktadır.

Yoğun bakıma en sık kabul sebebi akut solunum yetmezliğidir. ARDS gelişimi ve invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı mortalitede artışa haber verir⁽²³⁾. Çok merkezli yapılan bir çalışmada hastalarda ARDS gelişiminin mortaliteyi %52 ye çıkarttığı rapor edilmiştir⁽²⁴⁾.

İnvazif mekanik ventilasyondan önce uygun hastalarda non-invazif mekanik ventilasyon ve yüksek akım oksijen desteği uygulanabilir.

Performans durumu (PD), kanserli hastalarda fonksiyonel durumu değerlendirmek ve tedaviye rehberlik etmek için basit ve yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Solid organ tümörü olan hastalarda, 2’den büyük olması, hastane mortalitesinin bir öngördürücüsüdür⁽²⁵⁾. PD bozulması, yaş ve komorbiditeler veya hastalığın saldırganlığı ile ilişkili olabilir. Kötü PD, PD’nin neden değiştiğinden bağımsız olarak artan mortaliteyi gösterir ve düşük hastalarda mortalite %85 ila %90’a ulaşır. (**Tablo-2**)’de Eastern Cooperative Oncology Group performans durum skalası sunulmuştur.

Tablo-2

SINIF	ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PERFORMANS DURUMU
0	Tamamen aktif, tüm hastalık öncesi performansı kısıtlama olmaksızın sürdürülebilir
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı, ancak ayakta ve hafif veya hareketsiz nitelikteki işleri yapabilir, örneğin hafif ev işleri, ofis işleri
2	Ayakta ve kendi kendine bakabilecek durumda ancak herhangi bir iş faaliyeti yapamayacak durumda; uyanık geçen sürenin yaklaşık %50’sinden fazlası
3	Yalnızca sınırlı öz bakım yeteneğine sahip; uyanık saatlerinin %50’sinden fazlası yataklak veya sandalyeyle sınırlı
4	Tamamen kısıtlı; herhangi bir kişisel bakımı sürdüremez; tamamen yataklak veya sandalye ile sınırlı
5	Ölüm

Akut böbrek hasarı (ABH), kritik kanser hastalarının %70’inde görülür ve hastaların yarısında renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı oluşur. ABH’nin başlıca nedenleri sepsis, hipoperfüzyon ve nefrotoksik ilaçlardır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda, majör ABH sebepleri, ileri yaş (>60 yaş), yüksek Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] skoru, hipertansiyon, tümör lizis sendromu (TLS), nefrotoksik ajanlara maruz kalma ve miyelomdur. ABH olan hastalarda hastane mortalitesi %44,3 iken olmayan hastalarda %25,4 idi⁽²⁶⁾. 67.986 kanser hastasını kapsayan geniş bir çalışmada ABH, tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur⁽²⁷⁾. ABH gelişimi, tedavinin devamını etkileyebilir, toksisiteyi artırabilir ve/veya kemoterapinin etkinliğini azaltabilir⁽²⁸⁾. YBÜ’ye erken kabul, muhtemel TLS veya sepsis gibi önlenemez ABH nedenlerinin yönetilebilmesi nedeniyle daha iyi renal ve genel sonuçlara yol açabilir⁽²⁹⁾.

Yoğun bakımda takip edilen kanser hastalarına kardiyak arrest sonrası resüsitasyonu yapılmasının hayatta kalma ve eve taburculuk oranları çeşitli çalışmalarda farklı başarı oranları rapor etmiş olsa da ülkemizde yasal mevzuat gereği kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmaması mümkün değildir.

APACHE II, SAPS II ve SOFA takibi ile kritik kanser hastalarının mortalitesinin oldukça doğru tahmin edilebildiğini gösteren bazı veriler vardır⁽³⁰⁾. Knaus ev ark. yaptığı çalışmada ve sepsis, aplazi, önceki kemik iliği transplantasyonu, metastatik hastalık veya daha önce yoğun bakım ünitesine kabulün daha kötü bir prognoz veya artmış mortalite riski ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. Bununla birlikte, antibiyotik tedavisine kadar geçen süre >2 saat olduğunda veya antibiyotik düzenlenmesi yapılmadığında mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirmiştir⁽³¹⁾. Groeger ve ark. yedi değişkenli bir sistem önerdiler. Değerlendirdikleri parametreler, 24 saat sonra entübasyon, lösemi, kanserin ilerlemesi veya nüks, allojenik kemik iliği transplantasyonu, kardiyak aritmiler, yaygın damar içi pıhtılaşma ve vazopressör ihtiyacı idi. Vazopressör ihtiyacı ve APACHE II skoru, YBÜ içi mortalite için bağımsız prognostik faktör olarak rapor edilirken, YBÜ’de kalış süresi, Charlson komorbidite indeksinin 2’den büyük olması ve vazopressör ihtiyacı, YBÜ sonrası mortalitenin bağımsız öngördürücüleri idi⁽³²⁾. Sepsis, mortalite riskini %28’den %60’a yükseltmektedir, ancak prognoz, yoğun bakıma kabul ve ve antibiyoterapinin başlama zamanından etkilenir. Çoklu organ yetmezliği (>3 organ), onkolojik hastalarda kanser olmayanlara göre

daha yüksek mortaliteye sahiptir (%75’e karşı %50). Pulmoner enfeksiyona bağlı sepsis, %56 ila 62’lik bir ölüm oranı ile ilişkilidir ve retrospektif bir çalışmada 28. günde ölümün bağımsız bir öngördücüsü olarak tanımlanmıştır⁽³³⁾.

Benzer şekilde, fungal sepsis, özellikle invaziv aspergilloz mortalitenin risk faktörüdür⁽³⁴⁾.

Kemoterapiye zayıf yanıt, ilk yanıttan sonra kanser nüksü, ilerleyici veya tekrarlayan hastalık, hayati organların veya hava yolunun malign infiltrasyonu, hematopoietik hücre transplantasyonu sonrası zayıf kemik iliği iyileşmesi, aktif graft-versus-host hastalığı, gecikmiş yoğun bakım ünitesine kabul ve ileri kardiyak yaşam desteği, mortalite için hastalıkla ilişkili prediktif faktörler olarak tanımlanmaktadır⁽³⁵⁾.

Yoğun bakıma kabul edilen ve tedavi sonrası yoğun bakım ihtiyacı sona eren hastaların yoğun bakımdan servise nakilleri hastanın takibini yapan ekiplerin ortak kararı olarak alınmalıdır. Servis nakli sırasında hasta ve ailenin beklentileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Yoğun bakım servisinin fiziksel kısıtlılıkları, yüksek ses ve ışık, tekrarlayan hasta takipleri özellikle uyanık hastaların konforunu düşürebilir ve deliryuma zemin hazırlayabilir. Hastaların servis takibine uygun olduğu dönemde nakilleri büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf.
- (2) https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D.
- (3) Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 633–8.
- (4) Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, Weissfeld LA, Watson RS, Rickert T, et al. Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 638–43. doi: 10.1097/01.ccm.0000114816.62331.08.
- (5) Bekelman JE, Halpern SD, Blankart CR, Bynum JP, Cohen J, Fowler R, et al. Comparison of Site of Death, Health Care Utilization, and Hospital Expenditures for Patients Dying With Cancer in 7 Developed Countries. *JAMA* 2016; 315: 272–83. doi: 10.1001/jama.2015.18603.
- (6) Reddy DRS, Botz GH. Triage and Prognostication of Cancer Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics* 2021; 37: 1–18. doi: 10.1016/j.ccc.2020.08.001.
- (7) Tanvetyanon T, Leighton JC. Life-sustaining treatments in patients who died of chronic congestive heart failure compared with metastatic cancer. *Critical Care Medicine* 2003; 31: 60–4. doi: 10.1097/00003246-200301000-00009.
- (8) Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining

- challenges. *Annals of Intensive Care* 2011; 1: 5. doi: 10.1186/2110-5820-1-5.
- (9) Song J-U, Suh GY, Park HY, Lim SY, Han SG, Kang YR, et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Medicine* 2012; 38: 1505–13. doi: 10.1007/s00134-012-2594-0.
 - (10) Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 2810–8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2365.
 - (11) Nates J, Rathin N, Haque S, Gaeta S, Pravinkumar E, Botz G, et al. ICU Triage Improves Patient Flow and Resource Utilization. *Chest* 2011; 140: 357A. doi: 10.1378/chest.1119900.
 - (12) Rathin NK, Haque SA, Morales F, Kaul B, Ramirez R, Ovu S, et al. Variability in triage practices for critically ill cancer patients: A randomized controlled trial. *Journal of Critical Care* 2019; 53: 18–24. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.05.012.
 - (13) Soares M, Bozza FA, Azevedo LCP, Silva UVA, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 3315–24. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9549.
 - (14) Sprung CL, Geber D, Eidelman LA, Baras M, Pizov R, Nimrod A, et al. Evaluation of triage decisions for intensive care admission. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 1073–9. doi: 10.1097/00003246-199906000-00021.
 - (15) de Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, Lambert J, Mokart D, Kouatchet A, et al. Outcomes in Critically Ill Cancer Patients With Septic Shock of Pulmonary Origin. *Shock* 2013; 39: 250–4. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182866d32.
 - (16) Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *The Lancet Oncology* 2007; 8: 784–96. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70246-2.
 - (17) Hadjiliadis D, Steele MP, Govert JA, Davis RD, Palmer SM. Outcome of Lung Transplant Patients Admitted to the Medical ICU. *Chest* 2004; 125: 1040–5. doi: 10.1378/chest.125.3.1040.
 - (18) Sihra L, Harris M, O'Reardon C. Using the Improving Palliative Care in the Intensive Care Unit (IPAL-ICU) Project to Promote Palliative Care Consultation. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; 42: 672–5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.08.002.
 - (19) Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM, et al. Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013; 39: 1377–83. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.021.
 - (20) Tan AC, Jacques SK, Oatley M, Guminski AD. Characteristics and outcomes of oncology unit patients requiring admission to an Australian intensive care unit. *Internal Medicine Journal* 2019; 49: 734–9. doi: 10.1111/imj.14160.
 - (21) Thiéry G, Azoulay E, Darmon M, Ciroidi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 4406–13. doi: 10.1200/JCO.2005.01.487.
 - (22) Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, et al. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Medicine* 2018; 44: 1483–92. doi: 10.1007/s00134-018-5347-x.
 - (23) Gruson D, Vargas F, Hilbert G, Bui N, Maillot T, Mayet T, et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with hematological malignancies and pneumonia. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 965–71. doi: 10.1007/s00134-004-2237-1.
 - (24) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Medicine* 2014; 40: 1106–14. doi: 10.1007/s00134-014-3354-0.

- (25) Kingah P, Alzubaidi N, Yafawi JZD, Shehada E, Alshabani K, Soubani AO. Factors Associated with Mortality in Patients with a Solid Malignancy Admitted to the Intensive Care Unit - A Prospective Observational Study. *Journal of Critical Care Medicine (Universitatea de Medicina Si Farmacie Din Targu-Mures)* 2018; 4: 137–42. doi: 10.2478/jccm-2018-0019.
- (26) Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015; 30: 2006–13. doi: 10.1093/ndt/gfv372.
- (27) Kang E, Park M, Park PG, Park N, Jung Y, Kang U, et al. Acute kidney injury predicts all-cause mortality in patients with cancer. *Cancer Medicine* 2019; 8: 2740–50. doi: 10.1002/cam4.2140.
- (28) Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005; 20: 552–8. doi: 10.1093/ndt/gfh637.
- (29) Darmon M, Vincent F, Camous L, Canet E, Bonmati C, Braun T, et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *British Journal of Haematology* 2013; 162: 489–97. doi: 10.1111/bjh.12415.
- (30) Kopterides P, Liberopoulos P, Ilias I, Anthi A, Pragkastis D, Tsangaris I, et al. General Prognostic Scores in Outcome Prediction for Cancer Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *American Journal of Critical Care* 2011; 20: 56–66. doi: 10.4037/ajcc2011763.
- (31) KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. Prognosis in Acute Organ-System Failure. *Annals of Surgery* 1985; 202: 685–93. doi: 10.1097/0000658-198512000-00004.
- (32) Namendys-Silva SA, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Prognostic factors in critically ill patients with solid tumours admitted to an oncological intensive care unit. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010; 38: 317–24. doi: 10.1177/0310057X1003800214.
- (33) Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO, Offner FC, Blot SI, Van Tilborgh AK, et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 847–55. doi: 10.1007/s00134-008-1002-2.
- (34) Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 108: 452–9. doi: 10.1093/bja/aer449.
- (35) Gilbert CR, Lerner A, Baram M, Awsare BK. Utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of pulmonary infiltrates in the hematopoietic stem cell transplant population -- a single center fourteen year experience. *Archivos de Bronconeumologia* 2013; 49: 189–95. doi: 10.1016/j.arbres.2012.11.012.



KANSER TEDAVİLERİNİN YOĞUN BAKIMLA İLGİLİ KOMPLİKASYON VE TOKSİSİTELERİ

Dr. Hakan Taban, Dr. Ömer Dizdar

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Sistemik kanser tedavisinde konvansiyonel kemoterapiler, hormonoterapiler, tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikolar ve immünoterapi tedavileri kullanılmakta olup toksisiteyi birbirinden farklıdır. Tedavilere bağlı neredeyse tüm organ sistemlerini değişen düzeyde etkileyebilen yan etki ve komplikasyonlar görülebilir. Genel olarak hafif - orta düzeyde yan etki görülürken sık olmamakla birlikte ciddi, yaşamı tehdit eden ve bazen de yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gereken toksisite ve komplikasyonlar gelişebilir. Yoğun bakım ekibiyle birlikte onkolog/hematolog ve bazen de toksisiteyle ilgili branşların katılımıyla hastanın multidisipliner yönetilmesi hem mortalite ve morbiditede azalmaya hem de toksisitelerin farkında olunarak erken müdahale edilmesini sağlar.

Abstract:

Conventional chemotherapies, hormonal therapies, tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, and immunotherapies are used in systemic cancer treatment, and their toxicities are different from each other. Depending on the treatments, side effects and complications that can affect almost all organ systems at varying degrees can be seen. In general, mild to moderate toxicities are seen. But serious and life-threatening toxicity and complications may sometimes occur that require follow-up and treatment in the intensive care unit. Multidisciplinary evaluation and management of the patient with the participation of the oncologist/hematologist as well as the disciplines related to the toxicity, together with the intensive care team, may provide timely interventions for treatment and subsequent decrease in mortality and morbidity.

Sistemik Kanser Tedavileri ve Yoğun Bakım

Kanser, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve önümüzdeki yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedeni olarak görülmektedir⁽¹⁾. Kanser prevalansının artmasına rağmen sağkalım oranlarında geçmiş yıllara göre artış olmuştur. Bu başarıda tarama yöntemleriyle erken tanı konulmasının, daha etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin, tedaviye bağlı toksisite ve komplikasyonlarının daha iyi yönetilmesinin önemi büyüktür⁽¹⁻³⁾.

Kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla tedavide kullanılan sistemik tedavilerde son yirmi yılda

önemli gelişmeler yaşanmıştır⁽²⁾. Kanser hücrelerinin büyümesi, bölünmesi, apoptozisten kaçmasını uyarıcı sinyal yollarını bloke eden ve immün sistemi aktive eden yeni tedaviler geliştirilmiştir. Konvansiyonel kemoterapötiklere ve anti-hormonal tedavilere, hedefe yönelik tedaviler (tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikolar, antikor-ilaç konjugatları) ve immünoterapi gibi yeni tedavi seçenekleri eklenmiştir^(2, 4, 5).

Konvansiyonel kemoteraplere bağlı sıklıkla miyelosüpresyon, bulantı-kusma, diyare, mukozit gibi yan etkiler görülürken, hedefe yönelik tedavilerin ve immünoterapilerin farklı yan etkileri bulunmaktadır⁽⁶⁾. Kan-

ser tedavisi ile ilişkili advers olayların büyük bir kısmı hafif ve orta düzeyde olmakla birlikte ciddi ve hayatı tehdit eden, yoğun bakım yatışı gerektiren komplikasyonlar olabilmektedir. Toksisiteler CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) derecelendirilmesine göre ve 5 derece üzerinden yapılır. Gelişen toksisiteye bağlı olarak grad 1 hafif, grad 2 orta, grad 3 şiddetli, grad 4 yaşamı tehdit eden ve grad 5 ölümlle sonuçlanan toksisite olarak derecelendirilir. Etkilenen organa göre değişmekle birlikte, genel olarak grad 1-2 toksisiteler hafif düzeyde olup ayaktan takip ve tedavi edilmeye uygundur. Grad 3-4 toksisiteler ise ciddi toksisiteler olup hastaneye yatışı ve bir grup hastada da yoğun bakım yatışını gerektirmektedir^(2,3,6).

Kanser tedavisinde yüksek doz interlökin-2 (IL-2) ve interferon α -2b ile başlayan immünoterapi tedavileri günümüzde immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), adoptif hücre tedavileri, onkolitik virus tedavileri ve kanser aşılara doğru evrilmiştir⁽⁴⁾. İmmünoterapiler özellikle son 10 yılda birçok solid ve hematolojik malignite tedavi algoritmalarında yer edinmiş önemli tedavi seçenekleri olup immün ilişkili toksisite oluşturan ilaçlardır. Bu tedavilerin oto-reaktif T hücreler, oto-antikorlar ve inflamatuvar sitokinler aracılığı toksisiteye yol açtığı düşünülmektedir⁽⁴⁾. Klinik pratikte kullanılan ICI, PD-1/PD-L1 (Programmed death-1 / Programmed death-ligand 1) inhibitörleri ve CTLA-4 (Sitotoksik T-lenfosit antijen-4) inhibitörleridir. Bu tedavilerin tek başlarına kullanımlarıyla herhangi bir düzeyde advers olay gelişme riski %66-72 arasındayken kombine kullanıldığında risk daha da artmaktadır^(2,4,7). Bu tedaviler ile ölümlle sonuçlanan yan etki görülme insidansı tek başlarına kullanıldıklarında %0.36 - 0.38; kombinasyon tedavisiyle %1.23 bulunmuştur⁽⁴⁾. Anti-CTLA-4 tedavisine bağlı ve ölümlle sonuçlanan yan etkilerin en sık görüleni kolit (%70) iken, PD-1/PDL-1 ile %35 pnömonit, %22 hepatit, %15 düzeyinde nörotoksisite olarak saptanmıştır^(2,4,7). Kombinasyon tedavisine bağlı ölümlle sonuçlanan toksisiteler ise en sık olarak %37 kolit ve %25 miyokardittir. Kombinasyon tedavilerinde ölümlle sonuçlanan toksisiteler tedavi başlangıcından sonraki medyan 14.5 günde olurken, tek ajan tedavi alan hastalarda medyan 40 gün olarak saptanmıştır⁽⁴⁾.

Hedefe yönelik tedavilere ve immünoteraplilere bağlı toksisite ve komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım yatışı yapılan toplam 253 hastanın değerlendirildiği 2019 yılında yayınlanmış derlemede mortalite oranı %31.6 olarak saptanmıştır⁽⁶⁾. Tedavi başlangıcından yoğun bakım yatışına kadar geçen süre medyan 1.4 ay bulunmuştur. Yoğun bakıma yatış nedenleri ise sıklık sırasına göre %22.9 kardiyovasküler olaylar, %19.8

gastrointestinal sistem perforasyonu veya fistül, %15.4 nörolojik toksisite, %11.5 pulmoner toksisite, %5.1 enfeksiyöz komplikasyonlar, %4.0 hepatik yetmezlik, %4.0 renal yetmezlik, %3.6 hipersensitivite veya infüzyon reaksiyonu, %1.2 perforasyon gelişmeyen kolit/ileit olarak saptanmıştır⁽⁶⁾.

Günümüzde tüm yoğun bakım yatışlarının %13.5 ile 21.5'ini kanser olan hastalar oluşturmaktadır⁽¹⁾. Kanser tanılı yaklaşık dört hastadan biri, altta yatan kanserle ilişkili nedenlere veya tedavi ile ilişkili toksisite ve akut komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakıma kabul edilmektedir⁽⁸⁾. Hastalarda hiperkalsemi, tümör lizis sendromu, superior vena kava sendromu, pulmoner emboli gibi malignitenin erken komplikasyonu nedeniyle yoğun bakıma yatışı gerekebilmektedir. Tedavi ile ilişkili toksisite ve komplikasyon olarak en sık yoğun bakım yatışı gerektiren durum ise kemoterapi ile ilişkili nötro-penin neden olduğu enfeksiyonlardır⁽¹⁾.

Kanser prevalansındaki artış ve kanser tedavisindeki hızlı gelişmelere bağlı olarak yoğun bakım yatışına ihtiyacı olan kanser hastalarının sayısında artış olması beklenmektedir^(1,9). Genel olarak, postoperatif izlem için kabuller hariç tutulduğunda, hematolojik maligniteli hastalarda solid tümörlü hastalara göre daha sık yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı gerekir⁽¹⁰⁾. Hastaların yoğun bakım ihtiyacı geliştiğinde erken dönemde yoğun bakıma alınması daha ciddi organ hasarı gelişmeden hastayı tedavi edebilme fırsatı sağlar. Erken dönem organ yetmezliklerinin tedavisi multiorgan yetmezliği gelişimini önler. Yoğun bakıma geç kabullerinin uzun dönem fonksiyonel bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir^(1,8-10).

Hastalık ilişkili veya tedavi ilişkili ciddi komplikasyon nedeniyle yoğunbakımda bulunan hastanın detaylı klinik bilgisi hasta yönetimi için gereklidir. Sistemik kanser tedavi seçenekleri oldukça hızlı bir şekilde artmakta olup buna paralel olarak farkında olunması gereken yeni yan etkiler ortaya çıkmaktadır⁽⁶⁾. Bu nedenle tedavi yönetiminde onkolog/hematolog, yoğun bakım hekimi, palyatif bakım hekiminin ve gerektiğinde ilgili branşların multidisipliner olarak çalışması önemlidir ve bu yaklaşımın mortalite oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir^(1,10).

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen toksisiteler iatrojenik, idiyosenkratik ve doz bağımlı olarak görülebilir. Bu komplikasyon ve toksisiteler; infüzyon reaksiyonları/alerjik reaksiyonlar/sitokin salınım sendromu, pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal toksisiteler ve enfeksiyonlardır. Bu toksisitelerden alt başlıklar halinde bahsedilecektir.

İnfüzyon İlişkili Reaksiyonlar, Allerjik Reaksiyonlar ve Sitokin Salınım Sendromu

Birçok kanser tedavisi infüzyon reaksiyonu riski taşır ve bu risk kombinasyon rejimlerinde daha fazladır. İnfüzyon reaksiyonları yabancı proteinlere karşı oluşmuş allerjik reaksiyon (genellikle Ig-E aracılı) veya immün-aracılı olmayan reaksiyon şeklinde olabilir⁽¹¹⁾. İnfüzyon reaksiyonlarının çoğu hafif düzeyde olup ateş, titreme, deri döküntüsü, baş ağrısı gibi semptomlar görülürken ciddi reaksiyonlar daha az sıklıkta görülür ve gerekli müdahaleler yapılmadığında ölümle sonuçlanabilir. 11 Hızlı gelişen reaksiyonların daha ciddi seyretmesi beklenir. Hastada eğer akut başlangıçlı solunumsal şikayetler ve hipotansiyon geliyorsa anafilaksi düşünülerek adrenalın, IV hidrasyon, anti-histaminik, kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekir⁽¹¹⁾.

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar (IIR) platin türevleriyle %10-27 düzeyinde gözlenir. Platin bileşikleriyle yeniden tedavide yeterli premedikasyona rağmen IIR yaklaşık hastaların yarısında gelişir⁽¹¹⁾. Taksanlarda ise yeterli premedikasyon ve tedavi süresinin uzatılmasına rağmen %2-4 düzeyinde ciddi IIR gözlenir. Taksana bağlı IIR gelişmiş hastalarda, steroid ve anti-histaminik tedaviye rağmen %1-2 düzeyinde yaşamı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonu gelişir⁽¹¹⁾. Bu hastalarda başka tedavi alternatifi yoksa desensitizasyon uygulanabilir.

Ciddi infüzyon reaksiyonu gelişme riski olan monoklonal antikorlar rituksimab (anti-CD20), brentixumab (anti-CD30), alemtuzumab (anti-CD52), trastuzumab ve pertuzumab (anti-her2), bevacizumab (anti-vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF) ve setuksimab'tır (anti-epitelial büyüme faktör reseptörü, EGFR)⁽³⁾. Monoklonal antikorlarda IIR'lar genellikle ilk uygulamalarda görülüp, sonraki uygulamalarda görülme sıklığı azalır. Rituksimaba bağlı gelişen IIR lenfositlerden sitokin salınımına bağlı, tümör lizis sendromuna bağlı veya anafilaktik hipersensitivite reaksiyonuna bağlı gelişir. Ciddi reaksiyonlar ise tipik olarak dolaşımdaki lenfosit sayısı yüksek hastalarda ve %10 düzeyinde gelişmektedir. İnfüzyon hızının azaltılması, antipiretik ve antihistaminik premedikasyonu infüzyon reaksiyonu azaltmak için önerilir. 11 ICI'nde infüzyon reaksiyonları avelumab dışında oldukça nadirdir⁽³⁾.

Sitokin salınım sendromu (SSS) daha çok immünoterapilere bağlı gelişen akut bir sistemik inflamatuvar yanıt olup ateş ve multiorgan yetmezliği ile karakterizedir bir sendromdur. SSS, CAR-T (Chimeric antigen reseptör-T) hücre tedavisi, bispesifik antikor tedavileri (blinatumomab), haploidentik kök hücre tedavilerine,

rituksimab ve obinutuzumab gibi anti-CD20 monoklonal antikorlara, brentixumaba ve nivolumab gibi ICI'ne bağlı gelişebilir^(2,3). Aktive olan T hücrelerinden ve diğer immün hücrelerden salınan sitokin ve kemokinlere bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın neden olduğu bir toksisitedir. CAR-T hücre tedavisine bağlı herhangi bir düzeyde %35-100 düzeyinde görülmekteyken, ciddi toksisite olarak %1-28 düzeyinde gelişir⁽³⁾. Ciddi SSS'nda yaşamı tehdit eden kapiller sızma sendromuna bağlı periferik ve pulmoner ödem, hipotansiyon ve multiorgan yetmezliği gelişebilir. Tedavisinde, toksisitenin derecesine göre geniş spektrumlu antibiyotikler, steroidler, tosilizumab (anti-IL6 reseptör antagonisti) ve destek tedavisi önerilir⁽³⁾.

Pulmoner Toksisite ve Komplikasyonlar

Kemoterapötik ilaçların pulmoner toksisiteye neden olabileceği mekanizmalar arasında pnömositlere veya alveolar kapiller endoteline doğrudan hasar, immüno-lojik aracılı toksisite ve kapiller sızma yer alır⁽¹²⁾. Bu mekanizmalar aracılığı ile interstisyel pnömoni, aşırı duyarlılık pnömonisi, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, alveolar kanama, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, plevral efüzyon, bronkospazm ve pulmoner venooklüzif hastalık gibi toksisite ve komplikasyonlar gelişebilir⁽¹²⁾.

İlaç ilişkili interstisyel pnömoni ve pnömonit farklı çalışmalarda %15'e ulaşan oranlarda bildirilmiştir⁽²⁾. Lenfoma ve germ hücreli tümörlerin tedavisinde kullanılan glikopeptit bir antibiyotik olan bleomisine bağlı tedavi başlangıcından sonra 1-6 ay içinde %10'a varan düzeylerde doza bağımlı olarak pulmoner fibrozis gelişebilir⁽¹²⁾. Bu risk özellikle sigara içen, yaşı ileri, renal yetmezliği ve altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksektir. Hastaların yaklaşık %1-3'ünde şiddetli interstisyel pnömoni ve fibrozis gelişip ölümle sonuçlanabilir. Bleomisin dışında nadiren busulfan, siklofosfamid, mitomisin, metotreksat ve taksanlara bağlı pnömonit gelişebilir. EGFR-TKI'lara bağlı interstisyel akciğer hastalığı (%5'e kadar) ve pnömonit sık olmamakla birlikte görülebilmektedir⁽¹³⁾. Bununla birlikte ALK ve ROS-1 inhibitörü olan krizotinib ilişkili yoğun bakım yatışı gerektiren interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir⁽⁵⁾. Ayrıca imatinib, trastuzumab, rituksimab ve talidomid ilişkili interstisyel akciğer hastalığı nadir de olsa gelişebilmektedir⁽⁵⁾.

ICI'ne bağlı pnömonit %5 düzeyinde görülmekte olup grad 3-4 toksisite %1-2'dir. Kombinasyon tedavilerinde monoterapilere göre ve küçük hücre dışı akciğer kanserinde melanom ve renal hücreli kansere göre risk biraz daha fazladır⁽⁴⁾. Genel olarak hastalarda öksürük,

göğüs ağrısı, hışıltı, nefes darlığı, hipoksi ve yorgunluk gözlenir. Nadiren hızlı gelişen hipoksi ve solunum yetmezliği ile başvurulabilirler⁽¹³⁾. Genellikle ilk 3 ayda ortaya çıkmakla birlikte tedavi başlangıcından 9 gün - 19.2 ay sonrasında gelişebileceği bildirilmiştir^(4, 14). Grad 2 ve üzerindeki vakalarda mutlaka immünoterapiye ara verilip olası bir enfeksiyon açısından bronkoalveolar lavaj yapıp geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid tedavisinin başlanması önerilmektedir⁽⁴⁾.

Kanser hastaları koagülasyon sisteminde artmış aktivasyona, trombojenik tedavilerin uygulanması ve venöz kateterlere bağlı PTE gelişimi açısından yüksek risktedir⁽¹⁵⁾. Özellikle masif PTE'li hastalar erken tanı konulup tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilir. Anjiyogenez inhibisyonu yapan bevasizumab, aflibersept gibi monoklonal antikorlar ve dasatinib, ponatinib ve aksitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile PTE görülebilir⁽³⁾.

Masif hemoptizi özellikle akciğer kanseri hastalarında kansere veya tedavi ile ilişkili komplikasyon olarak görülebilir. Erken dönemde havayolunun korunması için entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği, altta yatan kanama ve koagülopatinin düzeltilmesi ve hemodinamik stabilizasyon gerekir⁽¹⁵⁾. Bevasizumab ile tedavi edilen KHDAK'lı hastalarda %2.3 düzeyinde ve kemoterapi alan akciğer metastazlı germ hücreli kanserli hastalarda pulmoner hemoraji ve hemoptizi bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Non-kardiyojenik pulmoner ödem sitarabin, gemsitabin, metotreksat, vinblastin ve mitomisin C tedavilerine bağlı nadiren gelişebilir. Lösemi tedavisinde kullanılan retinoik asite bağlı ateş ve solunumsal bulgularla seyreden ATRA sendromu %10'a varan düzeylerde görülebilir⁽¹²⁾.

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) veya solunum yetmezliği kanser tedavisine bağlı pnömoni, pulmoner hemoraji, PTE ve pulmoner ödem gibi klinik durumlara sekonder olarak gelişen ve yoğun bakım takibi gerektiren mortalitesi yüksek bir tablodur⁽¹²⁾.

Kardiyovasküler Toksikite ve Komplikasyonlar

Sistemik kanser tedavileri ile ilişkili olarak kalp yetmezliği, hipertansif kriz veya acil, trombotik ve iskemik olaylar ve ritim bozuklukları görülebilir⁽⁵⁾. Kanser tedavileri kardiyomiyosit apoptozu, mitokondriyal hasar, oksidatif stres, proinflamatuvar yanıt ve endotel hücre hasarı gibi mekanizmalar ile kardiyovasküler toksite ve komplikasyonlara neden olur⁽¹⁶⁾. Moleküler hedefli tedaviler ve immünoteraplere bağlı yoğun bakım yatışı gerektiren toksisiteler arasında kardiyovasküler olaylar tüm nedenlerin %22.9'unu oluşturmaktadır⁽⁶⁾. En sık

nedenler sırasıyla toksik kardiyomiyopati, miyokardit ve Takotsubo sendromu olarak saptanmıştır.

Bevacizumab gibi monoklonal antikorlar, sunitinib, pazopanib, sorafenib, aksitinib gibi TKİ'lar gibi VEGF sinyal yolu inhibitörleri, nitrik oksit sentazın aktivitesini, nitrik oksit seviyelerini ve endotelin sentezini etkileyen endotel hücre reseptör sinyalini bozarak hipertansiyon gelişmesi tetikler^(2, 16). Tedavi ile ilişkili yeni gelişen hipertansiyon veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesi hastaların %10-20'sinde görülmekle birlikte yaşamı tehdit edici hipertansif krizler yaklaşık %1 civarındadır⁽¹⁷⁾. Ciddi hipertansiyon bevasizumab ile % 5.5 - 22.6, sunitinib ve sorafenib ile % 5.7'ye varan düzeylerde ve bir mTOR yolağı inhibitörü olan everolimus ile %1 düzeyinde bildirilmiştir^(5, 17). Ciddi hipertansiyon ile takip edilen hastalarda mutlaka kanser tedavisine ara verilmeli ve hipertansif ensefalopati veya hipertansif kriz gelişmiş hastalarda ilacın tamamen kesilmesi düşünülmelidir⁽⁵⁾.

Antrasiklinler, antimetabolitler ve siklofosfamid gibi konvansiyonel kemoterapötikler, kalıcı miyokard hasarına yol açarak kalp yetmezliğine neden olabilir⁽¹⁶⁾. Antrasiklinlere bağlı kalp yetmezliği doz bağımlı, kümülatif ve ilerleyici olup %5 hastada ciddi kalp yetmezliği gelişebilir ve mortalitesi %60'ı bulmaktadır⁽¹⁶⁾. TKİ ile olan kalp yetmezliği ise doz bağımlı olmayıp miyosit disfonksiyonuyla karakterizedir. Literatürde sunitinib ve sorafenibe bağlı %2.7-11, imatinib ile %1.0, dasatinib ile %2-4, lapatinib ile %2.2 ye varan düzeyde ve nilotinib ile %1.6 düzeyinde kalp yetmezliği oranları bildirilmiştir.5 Meme kanserinde her-2 pozitifliğinde kullanılan trastuzumab ile %2-28 düzeyinde, birçok kanserde kullanılan bevacizumab ile %2-4 düzeyinde, multipl myelom tedavisinde kullanılan bir proteozom inhibitörü olan bortezomib ile %2-5 düzeyinde kalp yetmezliği bildirilmiştir⁽⁵⁾. Eğer hastada grad 3 ve üzerinde bir düzeyde kalp yetmezliği geliştirse ilacın kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir.

Akut koroner sendromlar, kanser tedavilerinin trombosit aktivasyonu, endotel hasarı ve vazospazma yol açması nedeniyle tetiklenir⁽¹⁶⁾. Fluorourasil ile %1-18 arasında değişen düzeylerde vazospazm ve de onun oral formu olan kapesitabin ile %50 daha az oranlarda vazospazm bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Paklitaksel ile %4'e varan düzeylerde, sisplatin özellikle bleomisin ve vinka alkaloidleri ile birlikte kullanıldığında %40'a varan düzeylerde, VEGF sinyal inhibitörleriyle %1-15 arasında değişen düzeylerde anjina bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Bevasizumab ile ölümlü sonuçlanan akut miyokard enfarktüsü oldukça nadirken, akut koroner sendrom %2 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Tedaviye bağlı aritmiler bradikardi ve atriyal fibrilasyon (AF), ventriküler taşikardi (VT), uzun Q-T sendromu ve kalp bloğu şeklinde görülebilir⁽¹⁶⁾. İbrutinib ilişkili AF %8.7, rituksimab ilişkili taşikardi, talidomid ilişkili %55'lere varan düzeyde bradikardi ve paklitaksele ilişkili aritmiler görülebilmektedir^(16,17). QT uzaması ise dasatinib ile %1-3 düzeyinde, nilotinib ile %16'ya varan düzeylerde, nilotinib ile %1-10 arasında ve krizotinib ile %3 düzeyinde görülebilmektedir. Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların QT uzamasının erken saptanması için EKG takibi önem kazanmaktadır⁽⁵⁾.

İmmünoterapilere bağlı ise en sık saptanan kardiyovasküler toksisite miyokardit olup %1 oranında, ciddi miyokardit ise % 0.09 düzeyinde görülmektedir. Medyan görülme zamanı tedavi başlangıcından yaklaşık 1 ay sonradır. Miyokardit dışında immünoterapiler ilişkili perikardit, kardiyak fibrozis, aritmiler ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği görülebilmekle birlikte oldukça nadir toksisitelere de sahiptir. Miyokardit tanısı konulduktan sonra mutlaka immünoterapilerin kesilmesi ve yüksek doz kortikosteroid başlanması önerilmektedir⁽⁴⁾.

Stres veya Takotsubo kardiyomiyopatisi koroner arterlerde lezyon görülmeksizin gelişen miyokard enfarktüsu veya sol ventrikül disfonksiyonu olup anteroapikal balonlaşma ile karakterize bir sendromdur. Fluorourasil, kapesitabin, sitarabin, aksitinib, sunitinib, bevacizumab, rituksimab, trastuzumab gibi tedavi ajanlarına bağlı gelişen vakalar bildirilmiştir^(6,17).

Kanser tedavileri endotel hasarına yol açarak ve normal koagülasyon sistemini bozarak tromboz gelişimini hızlandırır⁽¹⁶⁾. Bevasizumab tedavisi alan hastalarla yapılmış metaanalizde arteriyel tromboembolik olaylar tüm gradlar göz önüne alındığında %3.3, grad 3 ve üzeri %2.0 olarak saptanmıştır. Venöz trombozlar ise tüm gradlar %24, grad 3 ve üzeri %6.2 düzeyinde bulunmuştur. Ayrıca lenalidomid ile %75'e varan, talidomid ile %58'e varan düzeyde venöz tromboz bildirilmiş olup bu hastalarda profilaktik anti-koagulan veya anti-agregan tedavi önerilmektedir⁽⁵⁾. Arteriyel trombotik olaylar erlotinib ile %2.3, sorafenib ile yaklaşık %3 düzeyinde bildirilmiştir⁽⁵⁾. Ek olarak bleomisin, vinka alkaloidleri, platin türevleriyle, gemsitabin ve nilotinib ve ponatinib gibi TKİ'lerinde tromboembolik olay riskini arttırdığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Gastrointestinal Toksisite ve Komplikasyonlar

Gastrointestinal toksisitelere bağlı yoğun bakım yatışı gerektiren durumlar kolit/ileit, gastrointestinal perforasyon, fistül, hemoraji ve hepatotoksisite/hepatik yetmezliktir⁽⁶⁾.

Akut diyare özellikle 5-fluorourasil (5-FU) ve irinotekan bazlı rejimlerle birlikte TKİ'ne bağlı görülür. Kemoterapi ilişkili grad 3-4 düzeyindeki diyare klinik çalışmalarda %5-47 arasında bildirilmiştir. Hemodinami stabil olmayan, sıvı resüstasyonuna yanıt alınmayan ve sepsis varlığı dışlanamayan hastaların yoğun bakımda takibi önerilmektedir. Dihidropirimidin dehidrogenaz enziminin tam eksikliği nadiren görülürken parsiyel eksikliğinin toplumdaki sıklığı %3-6 olarak bilinmektedir. Bu enzim eksikliğinde 5-FU'nun metabolize edilememesine bağlı olarak yaşamı tehdit eden mukozit, diyare ve pansitopeni tabloları gelişebilmektedir. Bu nedenle 5-FU tedavisi verilecek hastalara öncesinde bu enzim eksikliği açısından değerlendirme önerilir⁽¹⁸⁾. Tedavi ilişkili febril nötropenili hastalarda grad 3-4 diyare varlığında mutlaka dışkı kültürüyle birlikte clostridium difficile testi yapılması ve nötropenik enterokolit/tiflit açısından değerlendirme gerekir⁽¹⁸⁾.

ICI'ne bağlı kolit kombinasyon rejimlerinde tek ajana kıyasla daha sık görülür. Malign melanom nedeniyle immünoterapi tedavisi alan hastalarda grad 3-4 düzeyinde kolit sadece nivolumab alan hastalarda %1, sadece ipilimumab alan hastalarda %7.7 ve kombinasyon tedavisi alan hastalarda %8.3 olarak saptanmıştır. Diyare ve kolit tedavinin kesilmesinde sonra da gelişebilir ve de klinik olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı bulguları görülür. Persistan Grad 2 ve üzeri kolit durumlarında ICI'nin durdurulması ve steroid başlanması önerilmektedir⁽⁴⁾.

Bevasizumab, EGFR TKİ olan erlotinib, gefitinib ve afatinibe bağlı ve VEGF TKİ'lar sorafenib ve aksitinib ve MEK inhibitörleriyle ilişkili gastrointestinal perforasyonlar bildirilmiştir^(2,5,19).

Hepatotoksisite TKİ'lerinin iyi bilinen yan etkilerinden olup grad 3 ve üzerinde toksisite %1-12 arasında değişmektedir⁽¹⁸⁾. Sunitinib ve krizotinibe bağlı fulminan hepatitin geliştiği vakalar bildirilmiştir⁽⁵⁾. Pazopanib, sunitinib, regorafenib, lapatinib, idelalisib, peksidartinib ve ponatinib ile ilgili olarak FDA'nin fatal hepatik yetmezlik yapabileceği ile ilgili uyarısı mevcuttur⁽¹⁸⁾. ICI'ne bağlı hepatotoksisite ise ipilimumab ile %3-9, PD-1/PD-L1 inhibitörleriyle %1-2 düzeyinde bildirilmiştir⁽⁷⁾. Kombinasyon tedavileriyle hepatotoksisite riski artmaktadır. Ayrıca tanıda mutlaka diğer ilaç toksisiteleri, alkol kullanımı ve özellikle viral hepatitlerin düşünülmesi gerekir. Grad 2 toksisiteden itibaren ICI'ne ara verilmesi ve steroid başlanması, yanıt alınmayan durumlarda mikofenolat mofetil gibi diğer immünsupresiflerin kullanılması önerilir⁽⁴⁾.

Konvansiyonel kemoterapötik ajanlardan antrasiklinlere bağlı %1-10 düzeyinde, fluourasil bazlı tedavilere bağlı %15'in üzerinde grad 3-4 düzeyinde mukozit olup nadiren yoğun bakım yatışı gerekebilmektedir⁽¹²⁾.

Nörolojik Komplikasyon ve Toksisiteler

Tedavi ilişkili nörotoksosite ve komplikasyonlar kanser hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve hem hastanın yaşam kalitesini hem de sağkalımı doğrudan etkileyebilir⁽²⁰⁾. Erken tanı, nörolojik toksisitelerin düzelmesi ve tedavisini sağlayabilir ve ayrıca kalıcı nörolojik hasarı önleyebilir⁽²⁰⁾. Periferik nöropatik sistemik kanser tedavilerine bağlı gelişen en sık toksisitedir. Sistemik kanser tedavilerinin tüm alt gruplarında nörolojik toksisite ve komplikasyonlar değişen düzeylerde görülebilmekle birlikte yoğun bakım yatışı gerektiren grad 3 ve üzerindeki toksisiteler nadirdir⁽²⁰⁾.

Kemoterapötiklerden metotreksata bağlı aseptik menenjit ve akut ensefalopati; yüksek doz ifosfamide bağlı akut geçici ensefalopati ve nöbet; yüksek doz sitarabine bağlı akut panserebellar sendrom gibi toksisiteler görülebilir⁽²⁰⁾. Posterior reversibl ensefaloopati sendromu (PRES) baş ağrısı, görme bozuklukları, konfüzyon, nöbet ve çoğu olguda kan basıncı yüksekliği ile karakterize bir akut ensefalopati durumudur⁽²¹⁾. Kraniyal MRG'de bilateral parieto-okspital beyaz cevher değişiklikleri ve ödem görülür. Bevasizumab ve anti-angiogenik TKI'lara bağlı, konvansiyonel kemoterapötiklerden sisplatin, siklofosamid, 5-FU, L-asparaginaza ve immunoterapilere bağlı gelişebildiği bilinmektedir^(3, 21, 20). Tedavisinde neden olan ilacın kesilmesi, hipertansiyon ve nöbetin tedavisi önerilir.

İmmün efektör hücre tedavilerine bağlı gelişen özel bir sendrom immün efektör hücre tedavisi ilişkili nörotoksosite sendromu (ICANS) olup tremor, baş ağrısı gibi hafif semptomlardan nöbet, serebral ödem ve komaya kadar değişen düzeylerde klinik görülebilir⁽²¹⁾. Tüm hastaların %70-80'inde görülürken vakaların %30-40'ında toksisite ciddi düzeydedir. Tedavisinde steroidler ve destek tedavisi uygulanır⁽³⁾.

ICI'ne bağlı ciddi nörotoksosite görülme sıklığı %1'in altındadır⁽⁴⁾. Genel olarak tedavinin ilk üç ayı içinde gelişmesi beklenir ve en sık görülen tablolar Gullian-Barre sendromu ve myasthenia gravistir⁽²⁰⁾. Bunlar dışında otoimmün ensefalit ve aseptik menenjit yoğun bakım yatışı gerektirebilecek diğer toksisitelerdir. Grad 2 ve üzerindeki toksisitelerde tedavinin durdurulup steroid başlanması, hızlı ilerleyen veya steroid yanıtsız vakalarda plazmaferez ve IVIG tedavilerinin uygulanması önerilmektedir^(4, 21).

Bu komplikasyon ve toksisiteler dışında 5-FU ve sisplatin, VEGF TKI'ne ve bevasizumab inme ile ilişkili bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Malignitenin kendisinin oluşturduğu enfeksiyona yatkınlık yanında verilen tedavilere bağlı gelişen nötropeni, mukozal bariyerlerin bozulması, splenektomi, tedavi ilişkili komplikasyonlar nedeniyle verilen steroid ve diğer immünsupresif tedaviler ve allojenik kök hücre nakli sonrası uygulanan immünsupresif tedaviler enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir⁽²²⁾. Kanser hastalarında sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlar görülmekle birlikte fırsatçı viral ve fungal enfeksiyonlarda görülebilmektedir⁽³⁾.

Febril nötropeni kemoterapi tedavisi alan hastaların %7.9-11.7'sinde görülen bir onkolojik acildir⁽²³⁾. Ayrıca artmış morbidite ve yaklaşık %10 hastane içi mortalite ile ilişkilidir. Hematolojik malignite tanılı hastalarda solid tümörlü hastalara göre daha sık gelişmektedir. Danimarka merkezli yaklaşık 9000 hastayı içeren çalışmada kanser hastalarında febril nötropeni gelişme oranı %9.4 ve febril nötropeni nedeniyle yoğun bakım yatış oranının %3.7 olduğu bulunmuştur. Çalışmada ek olarak febril nötropeni varlığının yoğun bakıma yatış oranını iki kat arttırdığı gösterilmiştir⁽²³⁾.

Sepsis, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtına bağlı görülen hayatı tehdit edici organ disfonksiyonudur. Septik şok ise yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncın 65 mmhg ve üstünde tutabilmek için vazopresör gerekliliği ve laktat düzeyinin 2 mmol/L veya fazla olması olarak tanımlanır. Sepsis ve septik şok sitotoksik kemoterapi tedavisi gören hematolojik ve solid tümörlü hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir⁽²⁴⁾. İmmünkompromize hastalarda sepsis düşük sağkalımı ile ilişkilidir ve nötropeni sepsisteki hastaları yüksek riske taşımaktadır⁽²³⁾. Kanser tanısı olmayan hastalarda olduğu gibi kanser hastalarında da gelişen solunum yolu, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, üriner sistem, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları uygun tedavi edilmediğinde ve de şiddetli olduğunda sepsis ve septik şoka ilerleyebilir.

Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonların gelişme riski de artmıştır. Pneumocystis jirovecii pnömonisi hücresel immüniteyi etkileyen tedavi alan ve kök hücre nakli hastalarında önemli bir fırsatçı enfeksiyondur⁽³⁾. İnvaziv pulmoner aspergillozis ve mukormikoz enfeksiyonları uzamış nötropenisi olan ve hematolojik maligniteli hastalarda daha sık rastlanan diğer fırsatçı

enfeksiyonlardır⁽²²⁾. Sitomegalovirüs pnömonisi ve viremişi alemtuzumab, rituksimab ve fludarabin gibi anti-kanser tedavileri alan ve kök hücre nakli olan hematolojik maligniteli hastalarda daha sık rastlanan fırsatçı viral enfeksiyondur^(24, 25).

Renal Toksisite ve Komplikasyonlar

Kemoterapötik ajanlar glomerül, tübül, interstisyum veya renal mikrovasküler yapıyı etkileyerek etkileyerek asemptomatik serum kreatinin yükselmesinden diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik tablolara yol açabilir⁽²⁶⁾. Anti-kanser tedavilere bağlı akut böbrek hasarı, akut interstisyel nefrit, trombotik mikroanjiyopati, tümör lizis sendromu gibi yoğun bakım yatışı gerektiren durumlar gelişebilir^(6, 26).

Tümör lizis sendromu, yüksek dereceli lenfomalar da, akut lenfoblastik lösemide ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi kemoterapiye hassas tümör yükü yüksek solid kanserlerde görülebilen onkolojik acillerdendir⁽²⁶⁾. Masif tümör hücresi lizisine bağlı olarak sistemik dolaşımda yüksek miktarda potasyum, fosfat ve ürik asit görülür. Renal tübüllerde hiperfosfatemiye bağlı kalsiyum fosfat ve hiperürisemiye bağlı ürik asit kristallerine bağlı obstrüktif nefropati ve akut böbrek hasarı gelişir⁽²⁶⁾. Agresif hidrasyon ve allopurinol tedavisine yanıt alınmayan vakalarda rasburikaz ve hemodiyaliz gerekebilir.

Sisplatin nefrotoksik ilaçların başında gelir ve yol açtığı akut böbrek hasarı ilerleyici ve geri dönüşümsüz olabilir. Sisplatin alan 821 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %31.5 düzeyinde akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Yüksek doz siklofosfamid alan hastalarda hemorajik sistit, yüksek doz ifosfamide bağlı renal tübül asidoz, mitomisin C ve gemesitabine bağlı trombotik mikroanjiyopati görülebilir. Yüksek doz metotreksata bağlı akut böbrek hasarı %2 düzeyinde bildirilmiş olup metotreksat ve metabolitlerinin tübüllerdeki hasarına bağlı oluşur. Anti-angiojenik ilaçlara, BRAF inhibitörlerine ve rituksimaba bağlı akut böbrek hasarı ve trombotik mikroanjiyopati gelişebilir⁽²⁶⁾.

ICI'lerine bağlı monoterapi ile %2, kombinasyon tedavisiyle %5 düzeyinde renal toksisite bildirilmiştir⁽⁴⁾. Akut böbrek hasarı gelişmiş hastalarda renal biyopsilerde en sık akut interstisyel nefrit saptanmıştır⁽⁴⁾.

Sistemik kanser tedavilerine bağlı nefrotoksisiteyle birlikte hiponatremi/hipernatremi, hipokalemi/hiperkalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi/hiperfosfatemi gibi elektrolit bozuklukları gelişip nadiren yoğun bakıma yatış ihtiyacı olabilmektedir⁽²⁷⁾.

Diğer Nadir Toksisite ve Komplikasyonlar

İmatinib ve rituksimaba bağlı gelişmiş Stevens-Johnson sendromu; bevasizumaba bağlı nekrotizan fasiit; erlotinib, gefitinib ve afatinibe bağlı şiddetli döküntü ve mukozit/stomatit gelişip yoğun bakım yatışı gereken vakalar bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Anti-angiojenik TKI'ne bağlı gelişmiş yoğun bakım izlemi gerektiren ciddi hipotiroidizm vakaları tanımlanmıştır⁽⁶⁾.

ICI'ne bağlı en sık görülen endokrinopati tiroid bezi bozuklukları olup hipotiroidizm %6.6, hipertiroidizm %2.9 düzeyinde görülür⁽⁴⁾. Ayrıca hipofizit, primer adrenal yetmezlik ve insülin-bağımlı diyabetes mellitus vakaları tanımlanmış olup görülme sıklıkları %1'in altındadır. Fakat bu yan etkilerin tiroid bezi bozukluklarına kıyasla daha ciddi yan etkiler olması nedeniyle nadiren yoğun bakım yatışı gerekebilmektedir. Ayrıca, diğer immün ilişkili yan etkilerde olduğu gibi kombinasyon tedavilerinde endokrinopati gelişme riski monoterapiye kıyasla daha yüksektir⁽⁴⁾.

Sonuç

Kanser tedavisinde sistemik tedavi seçenekleri her geçen gün artmakta olup buna bağlı olarak da mevcut toksisite ve komplikasyonlara yenileri eklenmektedir. Kanser tedavilerine bağlı hemen hemen tüm organ sistemlerine etkileyebilen yan etkiler gelişebilir. Çoğu hafif ve orta düzeyde olan bu toksisiteler, sık olmamakla birlikte şiddetli olup yoğun bakım ünitesinde takip ve tedaviyi gerektirebilir. Bu durumda yoğun bakım ekibiyle birlikte onkolog/hematolog ve bazen de toksisiteyle ilgili branşların katılımıyla hastanın multidisipliner yönetilmesi hem mortalite ve morbiditede azalmaya hem de toksisitelerin farkında olunarak erken müdahale edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(6): 496-517. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21351>.
- (2) Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017; 21(1): 89-89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1.
- (3) Gutierrez C, McEvoy C, Munshi L, et al. Critical Care Management of Toxicities Associated With Targeted Agents and Immunotherapies for Cancer. *Crit Care Med*. 2020; 48(1): 10-21. doi: 10.1097/CCM.0000000000004087.
- (4) Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020; 70(2): 86-104. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21596>.
- (5) Pistone A, Durieux V, Grigoriu B, Meert A-P. Management of Acute Complications of Targeted Therapy in Patients With Cancer: A Review of Cases Managed in ICU. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019/06/01 2018; 34(6): 435-448. doi: 10.1177/0885066618787788.
- (6) Assoun S, Lemiale V, Azoulay E. Molecular targeted therapy-related life-threatening toxicity in patients with malignancies. A systematic review of published cases. *Intensive Care Medicine*. 2019/07/01 2019; 45(7): 988-997. doi: 10.1007/s00134-019-05650-w.
- (7) Boussios S, Sheriff M, Rassy E, et al. Immuno-oncology: a narrative review of gastrointestinal and hepatic toxicities. *Annals of Translational Medicine*. 2021; 9(5): 423.
- (8) Torres VBL, Vassalo J, Silva UVA, et al. Outcomes in Critically Ill Patients with Cancer-Related Complications. *PLOS ONE*. 2016; 11(10): e0164537. doi: 10.1371/journal.pone.0164537.
- (9) Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Annals of Intensive Care*. 2011/03/23 2011; 1(1): 5. doi: 10.1186/2110-5820-1-5.
- (10) Martos-Benítez FD, Soler-Morejón CdD, Lara-Ponce KX, et al. Critically ill patients with cancer: A clinical perspective. *World J Clin Oncol*. 2020; 11(10): 809-835. doi: 10.5306/wjco.v11.i10.809.
- (11) Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*. 2017/07/01/ 2017; 28: iv100-iv118. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216>.
- (12) Hale KE. Toxicities of Chemotherapy. In: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP, eds. *Principles of Critical Care*, 4e. McGraw-Hill Education; 2015.
- (13) Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology*. 2020; 25(S2): 72-79. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13915>.
- (14) Porcu M, De Silva P, Solinas C, et al. Immunotherapy Associated Pulmonary Toxicity: Biology Behind Clinical and Radiological Features. *Cancers*. 2019; 11(3): 305.
- (15) Gutierrez C, Pastores SM. Oncologic Emergencies. In: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP, eds. *Principles of Critical Care*, 4e. McGraw-Hill Education; 2015.
- (16) Wu C, Lin D, Ma F, Jiang F, Wang Y. New progress in elucidating the relationship between cancer therapy and cardiovascular toxicity. *Biosci Trends*. Sep 22 2021; 15(4): 211-218. doi: 10.5582/bst.2021.01278.
- (17) Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies. *Circulation*. 2016; 133(13): 1272-1289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
- (18) Smith P, Lavery A, Turkington RC. An overview of acute gastrointestinal side effects of systemic anti-cancer therapy and their management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2020/10/01/ 2020; 48-49: 101691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101691>.
- (19) Mourad N, Lourenço N, Delyon J, et al. Severe gastrointestinal toxicity of MEK inhibitors. *Melanoma Research*. 2019; 29(5): 556-559. doi: 10.1097/cmr.0000000000000618.
- (20) Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic Complications of Chemotherapy and Radiation Therapy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015; 21(2): 429-451. doi: 10.1212/01.Con.0000464179.81957.51.

- (21) Lee EQ. *Neurologic Complications of Cancer Therapies. Curr Neurol Neurosci Rep.* Nov 24 2021; 21(12): 66. doi: 10.1007/s11910-021-01151-w.
- (22) Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. *Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw.* Nov 1 2012; 10(11): 1412-45. doi: 10.6004/jnccn.2012.0146.
- (23) Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, et al. *Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. Cancer Med.* May 2020; 9(9): 3033-3042. doi: 10.1002/cam4.2955.
- (24) Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. *Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol.* 2019; 98(5): 1051-1069. doi: 10.1007/s00277-019-03622-0.
- (25) Seo SK, Liu C, Dadwal SS. *Infectious Disease Complications in Patients with Cancer. Crit Care Clin.* 2021; 37(1): 69-84. doi: 10.1016/j.ccc.2020.09.001.
- (26) Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. *Nephrotoxicity of anticancer treatment. Nephrology Dialysis Transplantation.* 2016; 32(6): 924-936. doi: 10.1093/ndt/gfw338.
- (27) Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, et al. *Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. Review. Frontiers in Oncology.* 2020-May-19 2020; 10doi: 10.3389/fonc.2020.00779.



KANSERLİ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Dr. Muhammed Emin Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

Özet:

Elektrolit bozuklukları yoğun bakımdaki kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Kritik hastalarda elektrolit bozukluklarının başlangıç değerlendirmesinin iyi yapılması, uygun tedavi yönteminin belirlenip uygulanması hayati önem arz etmektedir. Bu yazımızda yoğun bakım ünitesindeki onkolojik hastalarda disnatremi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipokalemi ve hiperkalemi değerlendirilmesi ve yönetimi için güncel literatür derlenmiştir.

Abstract:

Electrolyte disorders are a common complication in cancer patients in intensive care. In critically ill patients, it is vital to make a good initial evaluation of electrolyte disorders and to determine the appropriate treatment method. This article has compiled current literature for evaluating and managing dysnatremia, hypocalcemia, hypercalcemia, hypokalemia and hyperkalemia in oncological patients in the intensive care unit.

Giriş:

Elektrolit bozuklukları yoğun bakım ünitesinde en sık karşılaşılan klinik problemlerden biridir. Plazma sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonlarındaki bozulmalar yoğun bakım hasta popülasyonunda sık görülür. Özellikle onkoloji hastaları; endokrin bezlerin cerrahi rezeksiyonu, kötü oral alım, eş zamanlı kemoterapi ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak, elektrolit bozukluğu gelişmesi açısından risk altındadır. Elektrolit bozuklukları ile ilişkili semptomlar; hafif kognitif bozukluklardan, şiddetli nörolojik semptomlara (şok ve koma gibi ağır tablolara) kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir. Plazma elektrolitlerindeki hızlı değişiklikler kalıcı nörolojik bozukluğa (hasara) neden olabilir. Elektrolit anormalliğinin olası nedeninin belirlenememesi veya uygun tedavilerin geciktirilmesi, hastayı olumsuz bir sonuçla karşı karşıya bırakabilir. Elektrolit bozuklukları yoğun bakım hastalarının prognozunu etkilemektedir ve altta yatan nedenin belirlenememesi veya tedavinin gecikmesi durumunda morbidite ve mortalite riskini artırır.

maktadır. Bu yazıda kanserli yoğun bakım hastalarında hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, hipokalemi, hipokalsemi ve hiperkalsemi yönetimi ele alınmıştır.

Hiponatremi

Hiponatremi serum sodyum seviyesinin 135 mmol/L'nin altında olmasıdır. Malignitesi olan hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu hiponatremidir ve bu hasta grubunda yapılan çalışmalar %4 ila %47 arasında değişen hiponatremi prevalansı bildirmektedir⁽¹⁾. Hiponatremi özellikle akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, malign plevral mezotelyoma, mide kanseri, kolon-rektum kanseri ve lenfomalı hastalarda azalmış salgı ile ilişkili bulunmuştur⁽³⁾.

Hiponatreminin sınıflandırması, hastanın volüm durumunun ve serum ozmolalitesinin değerlendirilmesiyle belirlenir. Nedeni, iki farklı temel mekanizmaya dayanır: birincisi serbest su miktarında artış olması (artan alım veya azalmış eliminasyon), ikincisi ve daha nadir olanı ise sodyum azalması (alımın azalması veya kaybın artması)'dır.

Hiponatremik hastanın değerlendirilmesinde ilk aşama olarak serum osmolaritesi kontrol edilir. Ciddi hiperlipidemi veya paraproteinemi varlığında serum osmolaritesi normal olup psödohiponatremi tespit edilebilir ve bu hastalarda ileri tedavi gerekmez.

Ekzojen veya endojen osmotik aktif partiküllerin (hiperglisemi, mannitol, glisin) serumdaki varlığı, intraselüler alandan ekstraselüler alana fazla miktarda su geçişine neden olup gerçek bir dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir. (hiperosmolar hiponatremi)⁽⁴⁾. Bu hastalara hiponatremi ilişkili mental durum değişikliği olsa bile hipertonic salin, mevcut hiperosmolar durumu daha da kötüleştirebileceği için verilmemelidir.

Çoğu hasta hipoosmolar hiponatremi kategorisine girmektedir ve hastanın volüm durumunun değerlendirilmesi bu grup hastalardaki altta yatan temel bozukluğun belirlenmesine yardımcı olur.

Hipovolemik hiponatremi: Diüretik kullanımı, diyare, aşırı terleme, ciltten insensibl kayıp (yanık hastası), renal tuz kaybı, serebral tuz kaybı, üçüncü boşluğa sıvı kaybı gibi durumlarda görülebilir.

Hipervolemik hiponatremi: Total vücut suyu ve sodyumun arttığı, ekstraselüler alanda serbest suyun sodyumdan daha fazla arttığı durumlarda görülür. Klasik olarak, konjestif kalp yetmezliği, siroz veya nefrotik sendromlu hastalar ve gebelik bu grupta yer alır.

Normovolemik hiponatremi: Uygunsuz ADH sendromu (SIAD), adrenal yetmezlik, hipotiroidizm

Kanser hastalarında birçok nedene bağlı olarak hiponatremi gelişebilir. Hidrasyon protokolleri ile birlikte pek çok kemoterapötik ajan hiponatremiye neden olabilir. Kansere bağlı ağrılarda kullanılan opioid türevleri, antidiüretik hormon salınımını artırır ve hiponatremiye katkıda bulunur⁽¹⁾.

SIAD onkolojik hastalarda hiponatreminin başlıca nedeni olup kanser hastalarının %30'unda meydana gelir⁽⁵⁾. ADH'nin fizyolojik olmayan yolla salınması, sodyuma göre toplam vücut serbest suyunun fazla olmasıyla sonuçlanır. SIAD durumunda düşük serum osmolalitesi (<285 mOsm/kg), normal plazma volümü ve normal böbrek fonksiyonu mevcut olup, idrar konsantredir (idrar ozmolalitesi >100 mOsm/kg, genellikle >300 mOsm/kg).

Kritik durumdaki ve birden fazla tıbbi sorunu olan hastalarda, hiponatremiye katkıda bulunan diğer durumlar da eş zamanlı olarak bulunabilir. Bu nedenle, bu hastaların yönetimi genellikle karmaşıktır.

Hiponatreminin erken klinik bulguları spesifik değildir. Halsizlik, anoreksiya, kas krampları, bulantı,

kusma, konfüzyon, uyuşukluk ve baş ağrısı başlıca belirtilerdir. Ayrıca beyin ödemi, nöbetler, solunum durması, koma ve ölüm gibi ciddi nörolojik sorunlar meydana gelebilir.

SIAD'ı tedavi ederken, klinisyen mutlak sodyum düzeyine ek olarak hiponatreminin semptomlarını ve gelişme hızını akılda tutmalıdır. Hiponatremi yavaş bir şekilde gelişirse, beynin hipotonik duruma uyum sağlamasıyla hastada semptom gelişmeyebilir. Bununla birlikte, değişiklik daha akut ise, semptomlar daha yüksek sodyum seviyelerinde bile ortaya çıkabilir.

Sodyum ve su arasındaki dengesizliği düzeltmek için farklı yaklaşımlar kullanılabilir, sıvı kısıtlaması uygulanabilir ve NaCl tabletleri verilebilir. Ancak yoğun bakım hastalarında sıklıkla intravenöz (IV) tedaviler gerekir. Bu durumda serum sodyum konsantrasyonunu yükseltmek için furosemid gibi kıvrım diüretik ile verilen %0.9 serum fizyolojik veya tek başına hipertonic salin (%3 NaCl) kullanılabilir. Beynin uyum mekanizmaları özellikle kronik hiponatremide belirgindir. Bu hastalarda sodyumun hızlı düzeltilmesi beyin hücrelerinden suyun hızla çıkışına yol açar, hafif olgularda beyin dokusunda dehidratasyon, ağır olgularda osmotik demiyelinizasyon meydana gelebilir. Kronik hiponatremi ya da süresi bilinmeyen hiponatremiyi düzeltmek için serum sodyumunun ilk 24 saatte 10-12 mEq/L'den fazla ve saatte 0.5 mEq/L'den hızlı olmayacak şekilde düzeltilmesi önerilir⁽⁶⁾.

Güncel klavuzlar özellikle beyin ödemi olan hastalarda sodyum seviyesini düzeltirken oluşabilecek riskleri azatmak için hipertonic salin kullanımını, devamlı IV infuzyona alternatif olarak, aralıklı IV bolus şeklinde önermektedir⁽⁷⁾. Akut tedavi, semptomlar düzeldiğinde veya serum Na 125 mEq/L olduğunda durdurulabilir.

Arjinin vazopressin antagonistleri (vaptanlar) hiponatreminin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar renal toplayıcı tübüllerdeki ADH aracılı aquporin kanallarını bloke ederek idrarla serbest su kaybına neden olurlar. IV form olarak konivaptan (20 mg 30 dk IV infuzyon yükleme dozu sonrası, 24 saat 20 mg sürekli infuzyon) ve oral form olarak tolvaptan (ilk kullanımda günlük doz 15 mg, 24 saat sonra günde 30 mg'a yükseltilebilir) kullanılabilir. Vaptanların serum sodyum düzeyini 48 saat içinde 6 ila 8 mEq/L güvenli bir şekilde yükselttikleri ve hipokalemi, metabolik alkaloz gibi diüretiklerle tedavinin neden olduğu dezavantajlara sahip olmadıkları gösterilmiştir^(8,9). Ayrıca Vaptanlar, SIAD ve kalp yetmezliğine bağlı semptomatik hafif ila orta derecede kronik hiponatremisi olan hastalarda sıvı kısıtlamasını azaltmak için kullanılabilir⁽¹⁰⁾.

Hipernatremi

Hipernatremi serum sodyum seviyesinin 145 mmol/L'nin üzerine çıkmasıdır. Yoğun bakım hastalarında bildirilen sıklığı literatürde %10 ila %26 arasındadır⁽¹¹⁾. Önatremik hastalarla kıyaslandığında yüksek mortalite oranı (%40-%75) ile negatif prognostik değere sahiptir⁽¹²⁾. Hipernatremide serum osmolalitesi artar ve su hücre içinden hücre dışına çıkarak hücresel dehidratasyona neden olur⁽¹³⁾. Klinik bulgular beyin hücrelerinin büzülüp küçülmesi sonucu olur ve kan damarları üzerindeki mekanik stresin yol açtığı iskemi ve hemorajiye yol açabilir. Hipernatreminin hızlı gelişmesi veya ciddi hipernatremi durumu; hipertermi, deliryum, nöbet ve koma haline neden olabilir. Mental durum değişikliği kötü prognoz göstergesidir⁽¹⁴⁾.

Kanser hastalarında birçok nedene bağlı olarak hipernatremi gelişebilir. Kanser kaşeksisi, böbrek hasarı, diyabetes insipidusu indükleyen beyin metastazı, kanser infiltrasyonuna bağlı gelişen gastrointestinal problemler (bağırsak tıkanıklığına bağlı gelişen fistüller, nazogastrik drenaj gibi), kanser tedavisine yönelik kullanılan ajanlar (kemoterapi, immunoterapi) kusma ve ishal gibi yan etkilerle hipernatremiye neden olabilirler. Ayrıca ifosfamid gibi bazı kemoterapötik ajanlar iyatrojenik diyabetes insipidusa yol açabilir. Yoğun bakımlarda sıkça kullanılan osmotik diüretikler, kortikosteroidler, enteral veya parenteral beslenme, hipertonic salin infüzyonları hipernatreminin diğer bir nedeni olabilir^(15, 16).

Serum sodyumundaki artış ve bunun sonucunda serum osmolaritesindeki artış, ADH salınımına neden olur, ki bu da susama hissinin en kuvvetli uyarıcısıdır. Susama mekanizması sağlam olan ve serbest su erişimi olan hastalar bu şekilde normal serum sodyum seviyelerini sürdürebilirler ancak yoğun bakım hastalarının serbest su erişimi veya sıvı alımında kısıtlamalar olabilir ve sıklıkla bozulmuş susama yanıtı mevcuttur.

Hiponatremiye benzer olarak, hipernatremide de ilk olarak serum osmolaritesi ve volüm durumu değerlendirilir. Yoğun bakım ünitesinde hipernatreminin en sık karşılaşılan nedenlerinden biri diyabetes insipidustur. Genel olarak ya yetersiz AVP üretimine bağlı olarak (santral diyabetes insipidus(DI)) ya da AVP'nin böbrek düzeyinde yetersiz etkisine bağlı olarak (nefrojenik DI) gelişir. Sonuç olarak böbreklerden fazla miktarda serbest su kaybedilir. DI tanısı, hipernatremisi olan ve belirgin polidipsinin eşlik ettiği poliürik (3 L/gün'den fazla idrar hacmi; çocuklarda>1.5 L/m2/d) hastalarda akla gelmelidir. Ayrıca hastalar hipofiz cerrahisi sonrası da DI açısından yüksek risk altındadır. Hipernatremi

ve hiperosmolarite varlığında idrar ozmolaritesi 100 mOsm/kg'dan düşük olması DI tanısı koydurur.

Hipernatreminin tedavisinde hedefler, düzeltilebilir geri döndürülebilir faktörlerin belirlenmesi, eğer varsa volüm açığının replasmanı ve serbest suyun yerine konmasıdır. Yoğun bakım hastalarında sıvı alımı ve çıkımı yakından izlenmelidir. Santral DI gelişen hastalara desmopressin veya vazopressin uygulanabilir⁽¹⁷⁾. Onkoloji hastaları, elektrolit anormallikleri, antibiyotikler ve kemoterapötik ajanlar nedeniyle özellikle DI açısından risk altındadır. Platin içeren kemoterapötik rejimler, metotreksat, amfoterisin, ifosfamid, cidafovir, foscarnet direk tubül hasarına yol açarak böbrek konsantrasyon bozukluğuna neden olabilirler⁽¹⁸⁾. Nefrojenik DI şüphesi olursa elektrolit anormallikleri düzeltilmeli ve neden olabilecek ilaç alıyorsa kesilmelidir. Bu hastalarda tedavinin temelini, yeterli sıvı alımı, diüretikler, tuz kısıtlaması ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar oluşturur⁽¹⁷⁾.

Hemodinamik yetmezliği olan hipovolemik hastalarda ilk önce sıvı açığını düzeltmek için izotonik normal salin verilebilir. Sonrasında hipotonik solüsyonlar ile devam edilir. Serum sodyumu saatte 0.5 mEq/L'den daha hızlı düşürülmemelidir. Hipernatreminin çok hızlı düzeltilmesi, intrakraniyal basınç artışına ve hiponatremi ilişkili semptomlara neden olur.

Hiperkalemi

Hiperkalemi serum potasyum konsantrasyonunun 5.5 mEq/L'nin üzerine çıkmasıdır. Malignitesi olan hastalarda sıklıkla akut böbrek hasarı, rabdomyoliz veya tümör lizis sendromuna bağlı gelişir. İnsülin yetmezliği ya da direnci, adrenal yetmezlik, ketokonazol, trimeprim, nonsteroid anti inflammatuar ajanlar, heparin gibi ilaçlar da hiperkalemiye neden olabilir. Ayrıca kanser hastalarında potasyumdan zengin parenteral nütrisyon yaşamı tehdit eden hiperkalemiye yol açabilir⁽¹⁹⁾.

Tümör lizis sendromu kanser hastalarında hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfotemi, hipokalsemi ve azotemi ile karakterize nadir görülen, onkolojik acil bir durumdur. Masif hücre nekrozu ve hücre içi (intraselüler) faktörlerin sistemik dolaşıma akut şekilde salınımı sonucu, genellikle kansere yönelik tedavinin (kemoterapi, radyoterapi, radyofrekans ablasyon) başlamasından 48-72 saat sonra ortaya çıkar⁽²⁰⁾.

Hiperkaleminin klinik bulgu ve semptomları genelde nöromusküler (kas güçsüzlüğü, paralizi) ve kardiyaktır (Elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri; T dalgasında sivrileşme, uzamış PR intervali, geniş QRS, aritmiler ve asistoli).

Hiperkalemisi olan hastaya yaklaşımda öncelikle ekzojen potasyum kaynaklarını ortadan kaldırmak, mümkün ise potasyumu arttıran ilaçları kesmek gerekir. Hiperkalemi ilişkili EKG değişiklikleri olan hastalara kardiyak hücreleri stabilize etmek ve ölümcül aritmi riskini azaltmak için iv kalsiyum (%10 kalsiyum glukonat) uygulanır. Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda acil diyaliz gerekebilir.

Şiddetli hiperkalemiye, serum potasyum düzeyini hızlı bir şekilde düşürmek için potasyumu intrasölüler alana geçişini sağlayan inhale beta agonistler (albuterol 10-20 mg), insülin (50 ml D50W + 10 Ü KI) uygulanabilir. Eş zamanlı asidemisi olan hastaya PH nötralizasyonu için verilen sodyum bikarbonat da potasyumun hücre içine geri girmesini kolaylaştıracaktır. Her ne kadar bu tedaviler hiperkalemiyi hızla düzeltiyorsa da bu durum geçici olacaktır. O yüzden potasyumu kalıcı olarak uzaklaştıracak tedavilere kombine olarak kullanılmalıdır⁽²¹⁾.

Hipokalemi

Hipokalemi serum potasyum konsantrasyonunun 3.5 mEq/L altına düşmesidir. Yoğun bakımlarda görülme sıklığı iyi belgelenmemiş olsa da oldukça sık rastlanmaktadır. Hipokaleminin nedeni genelde multifaktöriyeldir. Potasyum alımında yetersizlikler (malnutrasyon, anoreksiya, maligniteye bağlı bağırsak infiltrasyonu ya da obstrüksiyonu sonucu emilim kusuru), potasyumun artmış GI kaybı (nazogastrik tüp drenajı, bazı nöroendokrin tümörler sekretuar diyare yoluyla hipokalemi yapabilir, kemoterapötik ajanlar ve immünoterapi kusma ve diyare yoluyla hipokalemi yapabilir), artmış renal potasyum kaybı (diüretikler, aminoglikozidler, amfoterisin, sisplatin, ifosfamid, fludrokortizon, multiple miyelom da olduğu gibi direk böbrek hasarı), intrasölüler alana potasyum geçişi (beta agonistler, epinefrin, insülin, dobutamin, respiratuar alkaloz, refeeding) hipokalemi nedeni olabilirler⁽²²⁾.

Hipokaleminin klinik bulguları kardiyak (aritmî, EKG de T dalgasında düzleşme ve U dalgası) ve nöromuskülerdir (kas güçsüzlüğü, kramplar, konstipasyon).

Hipokaleminin tedavisinde hayatı tehdit eden komplikasyonları önlemeye ve altta yatan nedeni ortadan kaldırmaya odaklanılır. Yoğun bakım hastalarında potasyum replasmanı genelde IV yoldan yapılır. Replasman 10 mEq/sa ten hızlı olacaksa santral venöz yol tercih edilir. 20 mEq/sa hızın üzerinde infüzyon alacak olan ve EKG anormallliği bulunan hastalarda sürekli EKG takibi yapılması uygundur. Eşlik eden hipomagnezemi gibi diğer elektrolit bozukluklarında refrakter

hipokalemi gelişebilir. Böyle durumda öncelikler diğer elektrolitler yerine konmalıdır⁽²³⁾. Tümör aktivitesine sekonder hipokalemi varlığında semptomların tekrarlama önlemek için semptomatik tedaviye ek olarak kanseri tedavi etmek gerekecektir. Kemoterapi veya radyoterapiye bağlı şiddetli diyarede hipokalemi gelişmesi önlemek için probiyotikler, loperamid ve dirençli vakalarda oktreotid uygulanabilir⁽²⁴⁾.

Hipokalsemi

Hipokalsemi serum kalsiyum konsantrasyonunun 8.5 mg/dl altına düşmesi olarak tanımlanır. Yoğun bakım hastalarında sık görülen bir durum olup genelde multifaktöriyeldir. Düşük total kalsiyum seviyesinin en yaygın nedeni hipoalbuminemi, bu hastaların çoğunda iyonize kalsiyum düzeyi normaldir⁽²⁵⁾. Hipokalsemi uzun yoğun bakım yatış süresi, artmış mortalite ve bakteriyemi oranında yükselme ile ilişkili bir durumdur⁽²⁶⁾.

Yetersiz beslenme, kanser kaşeksi, tümör infiltrasyonu ya da barsak tıkanıklığına bağlı gelişen malabsorpsiyon, karaciğer metastazlarına bağlı anormal karaciğer fonksiyonu hipoalbuminemiye ardından hipokalsemiye neden olabilir.

Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde total tiroidektomi, paratiroid cerrahisi veya baş ve boyun kanseri cerrahisi sonrası gelişebilen hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi sıklıkla görülür.

Kanser hastalarında tümör lizis sendromu gelişirse, tümör hücrelerinin lizisi sonrası gelişen hiperfosfatemi, kalsiyum fosfat çökeltisinin ana kaynağını oluşturur ve bu serum kalsiyum düzeyinde belirgin düşüşe neden olur. Benzer senaryo, rabdomiyolizde ve kolonoskopi öncesi sıklıkla kullanılan fosfor içeren laksatif veya enema maruziyetinde de olur.

Aç kemik sendromu (kemikte kalsiyum ve fosfat birikimi artarak serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları düşer) metastatik paratiroid ve prostat kanserlerinde sık görülür⁽²⁷⁾.

Kemoterapötik ajanlar ve immünoterapi; böbrek ve gastrointestinal hasar, iyatrojenik magnezyum eksikliği, pankreatit gibi nedenlerle hipokalsemiye neden olabilirler⁽²⁸⁾.

Fazla miktarda kan ürünü transfüzyonu yapılmış hastalarda ve plazmaferez veya sürekli renal replasman tedavisinde (SRRT) sitrat antikoagülasyonu verilenlerde, sitratın iyonize kalsiyumu bağlamasıyla hipokalsemi görülebilir.

Ciddi ve akut gelişen hipokalsemiye tetani, laringospazm, koma, ventriküler aritmiler gelişebilir. EKG de tipik olarak uzamış QT tespit edilir.

Akut gelişen ve/veya semptomatik hipokalseminin tedavisinde IV kalsiyum glukonat uygulanır. Kalsiyum glukonat (10 ml %10 luk solüsyon) infüzyonu yavaş şekilde verilmeli ve ekstrasvazasyon gibi komplikasyonları önlemek için santral venöz yol tercih edilmelidir. Özellikle digoksin kullanan hastalarda hipokalseminin hızlı düzeltilmesi kardiyak aritmi riskini arttırabilir, bu yüzden infüzyon süresince kardiyak aktivite EKG yoluyla monitörize edilmeli ve 1-2 saatte bir kalsiyum seviyesi kontrol edilmelidir⁽²⁹⁾. Hipokalsemi hipomagnezemi ile beraber olduğunda kalsiyum tedavisine rağmen dirençli hipokalsemi olacağından, önce hipomagnezeminin düzeltilmesi gerekecektir. Metabolik asidozu olan hastalarda asidozdan önce hipokalsemi düzeltilmelidir çünkü asideminin düzeltilmesi, serum kalsiyumunu daha da azaltıp, semptomatik hipokalsemiyi tetikleyecektir. Pankreatit, tümör lizis sendromu gibi kalsiyum fosfor bileşenlerinin oluşmasına bağlı hipokalsemisi olanlarda tedavi sadece hastalar semptomatikse yapılmalıdır. Eğer kalsiyum fosfor çarpanı 60'ı geçerse, kalsiyum replasmanından önce bu bileşenlerin diyaliz ile temizlenmesi gerekmektedir.

Hiperkalsemi

Hiperkalsemi serum kalsiyum konsantrasyonun 10.5 mg/dl üzerine çıkması olarak tanımlanır. İlerlemiş malignitesi olan hastalarda sık görülen bir elektrolit bozukluğudur ve kötü prognoz ile ilişkilidir⁽³⁰⁾.

Ayaktan hastalarda hiperkalseminin en yaygın nedeni primer hiperparatiroidizm iken, yoğun bakımda hiperkalsemi nedeniyle tedavi alan çoğu hastada etiyolojik faktör malignitedir. Onkoloji hastalarında hastalıkları süresi içerisinde %20-%30 oranında hiperkalsemi gelişir^(31,32).

Kanser hastalarında hiperkalsemi farklı nedenlere bağlı ortaya çıkabilse de özellikle bazı tümörlerde (baş

boyun, akciğer, böbrek, over, tiroid, endometrium, kolorektal, meme, hepatokarsinom, kolanjiyokarsinom, gastrointestinal stromal tümör, timoma, nöroendokrin tümörler, lösemiler) daha çok ektoptik PTH veya parathormon ilişkili peptid (PTHrP) kaynaklı olduğu görülür. Bu faktörlerin osteoklastik aktiviteye sahip olduğu görünmektedir⁽³³⁾.

Ayrıca hiperkalsemi; kemiklerden tekrar emilimin arttığı hastalıklar (immobilite, tritoksikoz, paget's), kalsiyumun barsak emilimini arttıran hastalıklar (süt alali sendromu ve D hipervitaminozu), PTH seviyesini arttıran herhangi bir neden (primer, sekonder, tersiyer hiperparatiroidizm), artmış vitamin D seviyeleri (granümatöz hastalıklar; tüberküloz veya sarkoidoz gibi) ve ilaçlar (tiyazid diüretikler, lityum, teofilin) nedeniyle de gelişebilir.

Klinik olarak nörolojik bulgular (dikkat eksikliği, konfüzyon), kardiyak bulgular (aritmiler ve EKG değişiklikleri; kısa QT) ön plandadır.

Hiperkalseminin esas tedavisini altta yatan nedeni ortadan kaldırmak ve agresif sıvı resüstasyonu oluşturur. Tedavinin hedefi kalsiyumun idrarla atılımını arttırmak ve kemik rezorbsiyonunu engellemektir. Ödem olmadığı sürece, idrar çıkışı 100-150 cc/sa olacak şekilde %0.9 normal salin ile volüm ekspansiyonu yapılması önerilmektedir. Bu hastalara sıvı açığını yerine koymak için önce 1-2 L %0.9 normal salin bolus yapılması, takiben 150-200 mL/sa infüzyon verilmesi sıklıkla gerekebilir. Sonrasında kaliürezis için furosemid uygulanabilir. Volüm yüklü veya anürik hastalarda, hiperkalseminin tedavisinde, düşük kalsiyumlu diyalizat ile diyaliz gerekebilmektedir. Bifosfonatlar, hiperkalseminin yönetiminde bir diğer esas tedavidir, IV bifosfonatların kullanımından önce böbrek fonksiyonunun kötüleşmesini önlemek için hastalar iyi hidrate edilmelidir⁽³⁴⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Doshi, Simit M et al. "Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes." *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2012; 59: 222-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.08.029.
- (2) Berghmans, T et al. "A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis." *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2000; 8: 192-7. doi: 10.1007/s005200050284.
- (3) Berardi R, Torniai M, Lenci E, Pecci F, Morgese F, Rinaldi S. *Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review. J Cancer Metastasis Treat* 2019; 5: 79. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2019.008>.
- (4) Adrogué, H J, and N E Madias. "Hyponatremia." *The New England journal of medicine* 2000; 342: 1581-9. doi: 10.1056/NEJM200005253422107.
- (5) Castillo, Jorge J et al. "Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients." *The oncologist* 2012; 17: 756-65. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0400.

- (6) Verbalis, Joseph G et al. "Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations." *The American journal of medicine* 2007; 120 Suppl 1: S1-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.001.
- (7) Hoorn, Ewout J, and Robert Zietse. "Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2017; 28: 1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139.
- (8) Verbalis, Joseph G et al. "Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study." *Clinical endocrinology* 2008; 69: 159-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03149.x.
- (9) Schrier, Robert W et al. "Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia." *The New England journal of medicine* 2006; 355: 2099-112. doi: 10.1056/NEJMoa065181.
- (10) Adrogué, Horacio J, and Nicolaos E Madias. "Diagnosis and treatment of hyponatremia." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014; 64: 681-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.001.
- (11) Pokaharel, Milap, and Clay A Block. "Dysnatremia in the ICU." *Current opinion in critical care* 2011; 17: 581-93. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834cd388.
- (12) Kraft, Michael D et al. "Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit." *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2005; 62: 1663-82. doi: 10.2146/ajhp040300.
- (13) Adrogué, H J, and N E Madias. "Hypernatremia." *The New England journal of medicine* 2000; 342: 1493-9. doi: 10.1056/NEJM200005183422006.
- (14) De Villota, E D et al. "Hyperosmolar crisis following infusion of hypertonic sodium chloride for purposes of therapeutic abortion." *The American journal of medicine* 1973; 55: 116-22. doi: 10.1016/0002-9343(73)90158-7.
- (15) Snyder, N A et al. "Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity." *Annals of internal medicine* 1987; 107: 309-19. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-309.
- (16) Milionis, H J et al. "Hypernatremia in hospitalized patients: a sequel of inadvertent fluid administration." *Archives of internal medicine* 2000; 160: 1541-2. doi: 10.1001/archinte.160.10.1541.
- (17) Singer, I et al. "The management of diabetes insipidus in adults." *Archives of internal medicine* 1997; 157: 1293-301.
- (18) Salahudeen, Abdulla K et al. "The frequency, cost, and clinical outcomes of hypernatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center." *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2013; 21: 1871-8. doi: 10.1007/s00520-013-1734-6.
- (19) Nagasaki, Akitoshi et al. "Severe hyperkalemia associated with "alternative" nutritional cancer therapy." *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2005; 24: 864-5. doi: 10.1016/j.clnu.2005.06.009.
- (20) Metzner, Julia et al. "Life-threatening hyperkalemia during radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma." *Journal of clinical anesthesia* 2010; 22: 473-6. doi: 10.1016/j.jclinane.2009.08.008.
- (21) Weisberg, Lawrence S. "Management of severe hyperkalemia." *Critical care medicine* 2008; 36: 3246-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818f222b.
- (22) Clausen, T, and M E Everts. "Regulation of the Na,K-pump in skeletal muscle." *Kidney international* 1989; 35: 1-13. doi: 10.1038/ki.1989.1.
- (23) Huang, Chou-Long, and Elizabeth Kuo. "Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2007; 18: 2649-52. doi: 10.1681/ASN.2007070792.
- (24) Pessi, M A et al. "Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature." *Critical reviews in oncology/hematology* 2014; 90: 165-79. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.11.008.
- (25) Kukreja, S C et al. "Hypocalcemia in patients with prostate cancer." *Calcified tissue international* 1988; 43: 340-5. doi: 10.1007/BF02553276.
- (26) Desai, T K et al. "Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting." *The American journal of medicine* 1988; 84: 209-14. doi: 10.1016/0002-9343(88)90415-9.

- (27) Kukreja, S C et al. "Hypocalcemia in patients with prostate cancer." *Calcified tissue international* 1988; 43: 340-5. doi: 10.1007/BF02553276.
- (28) Wang, Qiaoli et al. "Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials." *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2015; 36: 3471-82. doi: 10.1007/s13277-014-2983-9.
- (29) Shoback, Dolores. "Clinical practice. Hypoparathyroidism." *The New England journal of medicine* 2008; 359: 391-403. doi: 10.1056/NEJMcp0803050.
- (30) Shepard, Michelle M, and Jeffrey W Smith 3rd. "Hypercalcemia." *The American journal of the medical sciences* 2007; 334: 381-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31812f4947.
- (31) Stewart, Andrew F. "Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer." *The New England journal of medicine* 2005; 352: 373-9. doi: 10.1056/NEJMcp042806.
- (32) Ralston, S H et al. "Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients." *Annals of internal medicine* 1990; 112: 499-504. doi: 10.7326/0003-4819-112-7-499.
- (33) Liou, Ji-Hung et al. "Paraneoplastic hypercalcemia with metastatic calcification--clinico-pathologic studies." *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2006; 22: 85-8. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70225-6.
- (34) Hillner, Bruce E et al. "American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21: 4042-57. doi: 10.1200/JCO.2003.08.017.



KANSERLİ YOĞUN BAKIM HASTASINDA BESLENME

Dr. Timuçin Erol

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Onkoloji hastalarında malnutrisyon oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bu hastalar tedavi süreçlerinde zaman zaman yoğun bakım desteğine ihtiyaç duymaktadır ve yoğun bakımdaki hastalarda beslenme değerlendirmesi, ideal beslenme yolunun belirlenmesi ve kullanılmasındaki zorluklar nedeniyle zaten malnutrisyon riski altındaki bu popülasyona her zaman ideal beslenme tedavisi verilememektedir. Hastaların onkolojik tedavileri malnutrisyon nedeniyle kesintiye uğramakta ve malnutrisyonun ortaya çıkardığı olumsuz sonuçlar nedeniyle kaybedilmektedir. Tüm kanserli yoğun bakım hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesinin hasta ilk görüldüğü anda yapılması, uygun erişim yoluyla erken dönemde başlanması, tedavi sırasında ve sonrasında uygun takibi klinik sonuçlara olumlu katkı sağlamaktadır.

Abstract:

Malnutrition is a very common condition in oncology patients. These patients need intensive care support from time to time during the treatment process, and due to the difficulties in nutritional evaluation, and determination of the ideal nutrition route and its use, this population, which is already at risk of malnutrition, cannot always be given ideal nutritional therapy. Oncological treatments of patients are interrupted due to malnutrition and they are lost due to the negative consequences of malnutrition. Evaluation of nutritional status in all oncologic intensive care patients, when the patient is seen for the first time, initiation in the early period through appropriate access, and appropriate follow-up during and after treatment contribute positively to clinical results.

Kanserli Yoğun Bakım Hastasında Beslenme

Onkoloji hastalarında malnutrisyon oldukça sık rastlanan bir durumdur. Kanser hastalarının %40'ı tanı öncesinde kilo kaybı ya da iştah azalması tariflemekte ve bu hastaların % 40-80 tedavilerinin bir noktasında malnutrisyona maruz kalmaktadır⁽¹⁾. Malnutrisyon hayat kalitesini olumsuz olarak etkilemekte ve tedavi toksisitesini arttırmaktadır. Kanser hastalarının %10-20'si hastalık nedeniyle değil, malnutrisyonun ortaya çıkardığı olumsuz sonuçlar nedeniyle kaybedilmektedir⁽²⁾. Malnutrisyon, kritik hastalarda daha uzun yatış süresi,

komplikasyonlarda artış, maliyet artışı ve mortalite artışına neden olmaktadır^(3,4).

Bu nedenle tüm kanserli yoğun bakım hastalarında nutrisyonel değerlendirmenin kabul anında dönemde yapılması ve beslenme tedavisini uygun olan erişim yolu seçilerek erken dönemde başlanması önerilmektedir.

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Kansere bağlı metabolik değişiklikler ve azalmış alım nedeniyle kanser hastalarında malnutrisyon oldukça yaygındır. Kanser ile ilişkili proinflatuar si-

tokinlerin salınımı, dinlenim enerji harcanmasında değişimlere, insülin direnci, karbonhidrat, protein ve lipid katabolizmasına neden olarak bu hastalarda ciddi kas ve yağ kitlesi kaybına yol açar⁽⁵⁾. Yine bu hastalarda kansere yönelik tedaviler ya da bu tedavilere ikincil gelişen bulantı, kusma, malabsorbsiyon, cerrahi komplikasyonlar veya hastalık progresyonu sonucunda besin alımında azalma söz konusudur. Her ne sebep ile olursa olsun bu hastalarda ortaya çıkan negatif enerji dengesi ve yağsız vücut kitlesindeki kayıp, olumsuz klinik sonuçlara yol açmaktadır.

Kanser hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesi amacıyla ile validasyonu kanıtlanmış birçok tarama testi geliştirilmiştir. Malnutrisyon Universal Screening Tool (MUST), Malnutrisyon Screening Tool (MST), Malnutrition Screening Tool for Cancer Patients (MSTC), Patient Genrated Subjective Global Assessment (PG-SGA) gibi kolay uygulanan tarama testleri sayesinde kanser hastalarında risk altındaki ya da malnutrisyonu olan hastalar belirlenebilmektedir⁽⁶⁻⁹⁾. Ancak bu testlerin yoğun bakım hastalarına kullanımı sınırlıdır. Bu hasta grubunda günümüzde valide edilmiş altın standart bir skorlama sistemi yoktur yine de risk altındaki hastaları belirlemek için ASPEN kılavuzları (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), Nutritional Risk Score 2002 (NRS-2002) ve Nutrition Risk in Critically Ill Score (NUTRIC), skorlama sistemlerinin kullanılmasını önermektedir⁽¹⁰⁾. Bu testler içinde NUTRIC skorlama sistemi yoğun bakım hastaları için valide edilmiş bir sistem olmasına rağmen kanser hastalarına spesifik değildir. ESPEN (European Society For Parenteral and Enteral Nutrition) kılavuzları bu skorlama sistemlerine göre hastaların ayrılmasını önermemekte ve yoğun bakımda 48 saatten fazla kalan her kritik hastanın malnutrisyon riski altında olduğunun kabul edilmesini önermektedir⁽¹¹⁾.

Maalesef yoğun bakım hastalarında nutrisyonel değerlendirmenin yapılması önünde ciddi bariyerler mevcuttur. Yoğun bakım hastalarında başvuru anında detaylı hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Kilo değişimleri, besin alımı, gastrointestinal fonksiyonlar komorbiditeler, kanser tipi ve evresi, aldığı kanser tedavileri (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi v.s) ve kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanmalıdır. Yetersiz beslenmeye katkıda bulunan en önemli faktörler, azalan enerji alımı, kilo kaybı ve azalan vücut yağı ve/veya kas kitlesi, sıvı birikimi ve azalan el kavrama kuvveti dahil olmak üzere fiziksel bulgular olarak belirtmektedir ancak yoğun bakım hastalarında bu bilgileri edinmek oldukça zordur⁽¹²⁾. Bu hastaların ağırlık değişimlerinin objektif olarak değerlendirilmesi hızlı sıvı değişimi ve

kas kaybı nedeniyle sağlıklı bir şekilde yapılamamakta yine vücut kitle indeksi de malnutrisyonu yansıtmayabilmektedir. Bu hasta grubunda malign asit, ödem ya da sıvı resusitasyonuna bağlı değişimler olabileceği göz önünde bulundurularak bu durumların varlığında beslenme hesaplamaları yapılırken ideal vücut ağırlığının kullanılması gerekmektedir. Kas kitlesi ve kuvvet kaybı ile mobilizasyonun azalması bu hastaları tipik kırılğan geriatrik hasta popülasyonuna benzer bir hale getirmekte ancak hastaların mekanik ventilasyonda olması, değişken bilinç durumları gibi sebepler ile bunlara yönelik testlerin ya da sorgulamanın yapılması da her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ve klinik gözlem ve değerlendirmeler daha fazla ön plana çıkmaktadır.

Enerji İhtiyacının Hesaplanması

Yoğun bakım hastalarında enerji ihtiyacının doğru belirlenmesi beslenme ilişkili yandaş sorunlarda kaçınmak için önemlidir. Bu hastalarda aşırı beslenme yada ihtiyacın üzerinde enerji verilmesi hiperglisemi, hepatik disfonksiyon, hiperkarbi gibi sorunlara, yetersiz beslenme ise kas güçsüzlüğü, yara iyileşmesinde gecikme, nazokomial enfeksiyonlarda artış, yatış süresinde uzama ve mortalite artışına yol açmaktadır. Yoğun bakım hastalarının enerji harcamasını belirlemede altın standart yöntem indirekt kalorimetridir ancak kalorimetri yoluyla ölçülemeyen durumlarda istirahat enerji harcamasının, pulmoner arter kateteri yoluyla oksijen kullanımı (VO₂) veya ventilatör yardımı ile karbondioksit üretimi (VCO₂) ortaya konularak hesaplanması daha doğru sonuçlar verecektir ancak bunların mümkün olmadığı durumlarda 20-25 kcal/kg/ gün olarak verilmesi en pratik yöntemdir

Kritik Hastada Beslenmeye Ne Zaman Başlanmalı ve Hangi Yol Tercih Edilmelidir

Kritik hastada ne zaman beslenmeye başlanmalı, hangi yol tercih edilmeli ve nasıl ilerlenmelidir sorusu uzun süredir tartışılmaktadır. Bu hastalarda gastrointestinal sistem fonksiyonunun değerlendirilmesi ve daha önceden mevcut olan enteral veya venöz erişim yollarının göz önünde bulundurulması gereklidir. Oral alabilen hastalarda oral beslenme tercih edilmelidir. Ancak yoğun bakımdaki kanser hastalarının büyük çoğunluğunda oral alımın mümkün olmayacağı göz önünde bulundurulduğunda en uygun yöntem mümkün ise enteral beslenmedir.

Enteral Beslenme

Oral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda gastrointestinal sistem fonksiyonları yerinde ise erken enteral beslenme (48 içerisinde) başlanmalıdır. Erken

enteral nutrisyon gastrointestinal permeability'yi düzeltir, enfeksiyon, organ yetmezliği oranlarını ve hastanede kalış süresini azaltır⁽²⁾. Enteral beslenmenin kontrendike olduğu durumlar şok, kontrolsüz hipoksi ve asidoz, kontrolsüz üst GİS kanama, gastrik kalıntı hacminin >500 ml/ st olması, barsak iskemisi, obstrüksiyon, abdominal kompartman sendromu ve distal erişim olmayan yüksek debili fistüllerdir.

İndirekt kalorimetri yöntemi ile enerji harcanımının tespit edilebildiği durumlarda akut hastalığın erken döneminde enerji harcamasının %70'ini geçmeyecek şekilde hipokalorik beslenme verilmeli 3. günden sonra %80-100'üne ulaştırılmalıdır. Diğer prediktif yöntemler ile enerji harcanımının hesaplandığı durumlarda ilk hafta beklenen gereksinimin %70'inden azını karşılayacak şekilde hipokalorik beslenme tercih edilmelidir. Yoğun bakım hastalarında araklı beslenme ile sürekli beslenmenin karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça heterojendir ancak kısıtlı veriye dayanarak ESPEN sürekli infüzyonun tercih edilmesini önermektedir. Yine bu hasta grubunda enteral beslenmeye başlamak için standart erişim yolu olarak midenin kullanımı önerilmektedir. Gastropareziye bağlı intolerans durumunda intravenöz eritromisin veya metoklopramid kullanımı toleransı arttırmada yardımcı olur. Ancak aspirasyon riski yüksek hastalarda (**Tablo 1**) post pilorik beslenme önerilmektedir.

Tablo 1: Aspirasyon Riski Yüksek Hastalar

Hava yolunun korunmadığı
Mekanik ventilasyon
70 yaş üstü
Bilinç bulanıklığı
Ağız bakımı bozuk
Yetersiz hemşire hasta oranı
Supin pozisyon
Nörolojik bozukluk
Gastroözefagial reflü
Yoğun bakım dışına transfer
Bolus enteral beslenme

Çoğu hastada standart polimerik formüllerin kullanımı uygundur. Sıvı yükü fazla olan veya sıvı kısıtlaması gerektiren hastalarda (son dönem böbrek yetmezliği, diyaliz gerektirmeyen akut böbrek hasarı, kalp yetmezliği, nörolojik cerrahi sonrası sıvı kısıtlaması v.b) konsantrite ürünler kullanılabilir.

Enteral beslenmenin başlıca komplikasyonları bulantı kusma, konstipasyon, ishal, barsak iskemisi, aspirasyon ve hiperglisemi olarak sayılabilir.

Parenteral Beslenme

Birinci hafta sonunda tam doz enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda tamamlayıcı parenteral bes-

lenme verilmesi kararı hasta bazında değerlendirilerek verilmeli ve enteral beslenme toleransını arttıracak tüm stratejiler uygulanmadan tamamlayıcı parenteral beslenmeye geçilmemelidir.

Enteral beslenmenin mümkün olmadığı ya da hedeflenen enerji ihtiyacının %60'ından azının karşılanabildiği durumlarda parenteral beslenme gereklidir. Düşük risk grubundaki hastalarda (NRS-2002<3 veya NUTRIC skor ≤5 (İnterlökin -6 olmadan) parenteral beslenme 7. günden sonra başlanmalı Yüksek risk grubundaki hastalarda(NRS-2002>5 veya NUTRIC skor ≥5 interlökin -6 olmadan) ise mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır⁽¹⁰⁾.

İnce barsak veya kolon obstrüksiyonu, Gastrintestinal graft versus host hastalığı, kemik iliği naki sonrasında ciddi mukozit, nötropenik kolit, radyasyon enteriti gibi durumlar onkolojik hastalarına özel parenteral beslenme endikasyonları arasındadır. Paralitik veya post operatif ileus, açık abdomen, kısa barsak sendromu, enterokutan fistül gibi cerrahi hastalarda da parenteral beslenme tedavi sürecinin bir parçasıdır.

Hastaya parenteral beslenme başlanmadan önce resusite edilebilir ve stabilize edilmelidir. Özellikle bakteriyemi ve septik şok durumundaki hastalarda parenteral beslenme verilmemeli, hastanın elektrolit anomalileri ve varsa hiperglisemi parenteral beslenme öncesi düzeltilmelidir. Yoğun bakım hastalarında erişim yolu olarak periferik parenteral beslenmenin getireceği aşırı sıvı yükünden kaçınmak için santral kateterler tercih edilmelidir.

Kalori hedefi enteral nutrisyon ile aynıdır (25-30 kcal/kg/ gün). Enfeksiyöz komplikasyon ve hiperglisemi gelişimini azaltmak amacıyla İlk yedi gün 20 kcal/kg/ gün veya daha az (kalori hedefinin %80'inini geçmeyecek şekilde) verilmesi ve daha sonra tedrici olarak artırılması önerilmektedir.

İskelet kasları vücudun en geniş protein havuzudur ve yoğun bakım hastalarında günde 1 kilografa kadar çıkabilen kas kaybı söz konusudur. Özellikle çoklu organ yetmezliği durumunda bu kayıp daha belirgindir⁽¹³⁾. Birçok gözlemsel çalışmada ≥1.2 gr/kg/ gün protein verilmesi ile klinik sonuçların olumlu etkilendiği gösterilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Ancak randomize kontrolü çalışmalarda nitrojen dengesini olumlu etkilemesi, kreatinin klirensini arttırması, ön kol kas kalınlığının artması gibi olumlu etkiler gözlenmiş olsa da bu bulguların klinik sonuçlara yansımadağı saptanmıştır⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Ancak bu çalışmaların hiçbirisi hasta seçimi, kalori protein alımı, zamanlama ve erişim yolu gibi kriterler açısından bir biri ile kıyaslanabilecek çalışmalar değildir. Bu konu hakkında kesin

bir öneride bulunabilmek için daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Yoğun bakım hastalarında optimal protein ihtiyacı zaman içerisinde değişmekte ve yüksek protein (≥ 1.2 g/kg/ gün) verilmesi ancak aşırı beslenme yapılmadığı durumlarda yararlı olmaktadır. Daha yüksek protein dozları (örn 2.5 g/kg/ gün) sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda gereklidir⁽¹⁰⁾.

İntarvenöz lipid emülsiyonları kalori gereksinimini karşılamak ve esansiyel yağ asitlerinin eksikliklerini gidermek için gereklidir. İleri derecede malnutrisyonu olan ve lipid içermeyen parenteral beslenme tedavisi- ni 4 haftadan uzun süreli alan hastalarda esansiyel yağ asitlerinin eksiliği görülebilir. Bunu engellemek için günlük kilaori ihtiyacının %1-4'ünün linoleik asid ile karşılanması önerilmektedir. Yine günde 1.5 g/kg üzerinde lipid verilememelidir. Propofol uygulanan yoğun bakım hastalarında dikkatli olunmalıdır. Çünkü propofol bir yağ asidi kaynağıdır ve 1.1 kcal/ ml kalori sağladığı için hedeflenen beslenme desteği üzerinde kalori verilmesine neden olur.

Yoğun bakım hastalarında elektrolit düzenlemesi oldukça değişkendir ve hastaya göre bireysel olarak yapılmalıdır. Multivitamin ve eser elementler günlük olarak verilmelidir (**Tablo 2 ve 3**).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bilier sistem yolu ile atılan bakır ve magnezyum dikkatli kullanılmalıdır.

Parenteral beslenmenin başlıca kompliasyonları hiperglisemi, parenteral beslenme ilişkili karaciğer hastalığı, hipertrigliseridemi, santral kateter ilişkili enfeksiyonlar olarak sayılabilir.

KAYNAKLAR

- (1) Lach K, Peterson SJ. Nutrition Support for Critically Ill Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(5): 578-86.
- (2) Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021; 40(5): 2898-913.
- (3) Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula:

Tablo 2: Parenteral Vitamin Önerileri

Multivitamin	Günlük Önerilen Doz
Vitamin A	3300 IU
Vitamin D	200 IU
Vitamin E	10 IU
Vitamin K	150 mcg
Vitamin B1	6 mg
Vitamin B2	3.6 mg
Vitamin B3	40 mg
Vitamin B5	15 mg
Vitamin B6	6 mg
Vitamin B12	5 mcg
Vitamin C	200 mg
Biotin	60 mcg
Folik Asid	600 mcg

Tablo 3: Eser Element Önerileri

Eser Elementler	Günlük Önerilen Doz
Bakır	0.3-0.5 mg
Krom	10-15 mcg
Magnezyum	0.06-0.1 mg
Çinko	2.5-5 mg
Selenyum	20-60 mcg

Sonuç olarak malnutrisyonu olan kanserli bir yoğun bakım hastasının beslenmesi oldukça zor bir klinik durumdur. Kanserli yoğun bakım hastasında beslenmenin destekleyici rolü çok önemlidir. Ancak hangi erişim yolunun en iyisi olduğu, optimal beslenmenin ne olduğu ve ne kadar sürmesi gerektiği, beslenme tedavisinin hastanın hayat kalitesini ve fonksiyonel durumunu yoğun bakım sonrası nasıl etkilediği konuları halen tartışmalıdır. Çoğu yoğun bakım çalışmasında kanserli hastaların çalışma dışında bırakılması da onkolojik hastalar için bu soruların yanıtlanmasını güçleştirmektedir. Yine de beslenme tedavisinin kanserli yoğun bakım hastalarında erken dönemde, güvenli şekilde ve sıkı klinik gözlem altında verilmesi klinik sonuçlara olumlu katkı sağlamaktadır.

see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41(5): 744-58.

- (4) Thibault R, Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13(2): 177-83.
- (5) Palesty JA, Dudrick SJ. What We Have Learned about Cachexia in Gastrointestinal Cancer. *Digestive Diseases*. 2003; 21(3): 198-213.
- (6) Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr*. 2012; 108(2): 343-8.

- (7) Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*. 1999; 15(6): 458-64.
- (8) Gabrielson DK, Scaffidi D, Leung E, Stoyanoff L, Robinson J, Nisenbaum R, et al. Use of an abridged scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (abPG-SGA) as a nutritional screening tool for cancer patients in an outpatient setting. *Nutr Cancer*. 2013; 65(2): 234-9.
- (9) Kim JY, Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Son KH, et al. Development and validation of a nutrition screening tool for hospitalized cancer patients. *Clin Nutr*. 2011; 30(6): 724-9.
- (10) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016; 40(2): 159-211.
- (11) Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 48-79.
- (12) White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(3): 275-83.
- (13) Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 2013; 310(15): 1591-600.
- (14) Leverve X, Guignier M, Carpentier F, Serre JC, Caravel JP. Effect of parenteral nutrition on muscle amino acid output and 3-methylhistidine excretion in septic patients. *Metabolism*. 1984; 33(5): 471-7.
- (15) Weijs PJM, Stapel SN, de Groot SDW, Driessen RH, de Jong E, Girbes ARJ, et al. Optimal Protein and Energy Nutrition Decreases Mortality in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012; 36(1): 60-8.
- (16) Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clinical Nutrition*. 2012; 31(4): 462-8.
- (17) Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016; 40(1): 45-51.
- (18) Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2007; 119(7): 218-22.
- (19) Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003; 19(11): 909-16.
- (20) Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein Requirements in the Critically Ill. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016; 40(6): 795-805.



KANSER HASTALARINDA AKUT VE KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Dr. Seval Ürkmez, Dr. Yalım Dikmen

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Özet:

Hematolojik kanser hastalarının yarısında ve solid kanseri olan hastaların yaklaşık %15'inde yoğun bakım ünitesine kabul gerektiren akut solunum yetersizliği meydana gelmektedir. Mortalite oranları yıllar içinde istikrarlı bir şekilde düşmekle birlikte invazif mekanik ventilasyon gereken hastalarda halen yüksektir. İlk klinik yönetim oksijenasyonu iyileştirmeyi, klinik ve radyolojik bulgularla ilgili değişkenlere bağlı olarak en olası etyolojik nedeni belirlemeyi amaçlar. Akut solunum yetersizliğinin nedeni invazif olmayan ve en güvenli tanı testleri kullanılarak doğrulanmalıdır. Oksijenlenmenin düzeltilmesinde öncelik invazif olmayan yöntemlerde (nazal yüksek akımlı oksijen tedavisi, noninvazif mekanik ventilasyon) olmalıdır. Ancak klinik yanıt olmadığı durumlarda gecikmiş entübasyon ve invazif mekanik ventilasyonun sağkalımı azaltacağı unutulmamalıdır.

Abstract:

Acute respiratory failure requiring admission to the intensive care unit occurs in half of patients with hematological cancer and approximately 15% of patients with solid cancer. Although mortality rates have decreased steadily over the years, they are still high in patients requiring invasive mechanical ventilation. Initial clinical management aims to improve oxygenation and identify the most likely etiologic cause based on variables related to clinical and radiological findings. The cause of acute respiratory failure should be confirmed using non-invasive and safest diagnostic tests. Priority should be given to non-invasive methods (nasal high-flow oxygen therapy, noninvasive mechanical ventilation) in the correction of oxygenation. However, it should not be forgotten that delayed intubation and invasive mechanical ventilation will reduce survival in the absence of clinical response.

Giriş

Dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olan kanser, erişkin popülasyonda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir^(1, 2). Bununla birlikte erken tanı, daha spesifik cerrahi yöntemler ve etkin hedefe yönelik medikal tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ve daha iyi destekleyici bakım sayesinde kanser hastalarının sağ kalım oranları yıllar içinde istikrarlı bir şekilde artmıştır^(1, 2).

Son yirmi beş yılda bir taraftan kanser hastalarının yaşam beklentisi artarken, diğer taraftan kanserin www.kanservakfi.com

kendisiyle veya hızla gelişen yeni kanser tedavileriyle ilişkili (immünsüpresyon, sepsis, toksisite gibi) çoğu akciğerleri etkileyen yaşamı tehdit eden olayların riski de çarpıcı şekilde artmıştır⁽³⁻⁷⁾.

Kanser hastaları sıklıkla akut solunum yetersizliği (ASY) nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmektedir^(3, 4, 6). ASY, hematolojik malignitesi olan hastaların yarısında ve solid tümörleri olanların %15'inde görülür⁽⁸⁾. Bu yüzyılın başında invazif mekanik ventilasyon (İMV) uygulanan kanser hastalarında mortalite oranı yaklaşık %80 iken, son veriler YBÜ

mortalite oranlarının yaklaşık %30'lara düştüğünü göstermektedir⁽⁹⁻¹³⁾. Ancak İMV gereken ciddi hipoksemik hastalarda ve ağır akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olanlarda mortalite oranları %50'nin üzerindedir^(6, 10-14). Aktif ve ilerleyici kanser varlığı, allojenik kök hücre nakli, uzamış nötropeni, hastanın düşük performans durumu, eşlik eden komorbiditelerin varlığı, gecikmiş yoğun bakım ünitesine kabul, çoklu organ işlev bozukluğunun olması durumlarında ve solunum yetersizliğinin altta yatan nedenine (invazif mantar enfeksiyonu ve nedeni bilinmeyen durumlar) bağlı olarak mortalite oranı daha da artmaktadır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Kanser Hastalarında Solunum Yetersizliğinin Epidemiyolojisi

Solunum (ventilasyon) birçok organın koordineli bir şekilde çalışmasını gerektiren komplike bir olaydır. Solunumun normal düzeylerde sürdürülebilmesi için solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, beyinde medulla ve pontaki solunum merkezi, diyafram, interkostal sinirler ve abdominal kasları inerve eden medulla spinalis ve nöromusküler kavşak hep beraber ve uyum içinde çalışmalıdır. Bu bileşenlerden herhangi biri veya birkaçında işlev bozukluğu olduğunda solunum yetersizliği gelişmektedir⁽¹⁸⁾.

Akut solunum yetersizliği, solunum sisteminin temel görevi olan yeterli gaz değişimini sürdürme yeteneğinde ani bozulma olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁸⁾. AS-Y'nin uygun şekilde tedavi edilebilmesi ve sağ kalımın artırılabilmesi için öncelikle tanısının erken ve doğru bir şekilde konulması gerekir, bunun için de altta yatan patofizyolojik mekanizmaların iyi bilinmesi esastır. ASY altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre; hipoksemik solunum yetersizliği (Tip I), hiperkapnik solunum yetersizliği (Tip II), postoperatif solunum yetersizliği (Tip III) ve şoka (hipoperfüzyona) bağlı solunum yetersizliği (Tip IV) olarak sınıflandırılmaktadır^(18, 19). En sık hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetersizlikleri görülür. Hipoksemik solunum yetersizliği akciğer parankim hastalıklarında meydana gelirken, hiperkapnik solunum yetersizliği ventilasyonu sağlayan pompa sisteminde (göğüs duvarı, solunum kasları, solunumu kontrol eden merkezler ve santral kontrol mekanizmaları ile solunum kasları arasındaki yol) oluşan işlev bozukluklarından kaynaklanır^(18,19).

Kanser hastalarında en sık akut hipoksemik solunum yetersizliği gelişmektedir. Bu hastalarda ASY'yi beş ana patofizyolojik mekanizma ile açıklayabiliriz (**Tablo 1**)⁽⁵⁾. Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu en yaygın mekanizmadır ve genellikle pulmoner neoplastik infiltratlar, pnömoni, atelektazi veya pulmoner emboliden

kaynaklanır. Artmış intrapulmoner şant, ARDS'de ortaya çıkar. Kanser tedavi ilaçlarıyla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve yaygın akciğer metatazı oksijen difüzyon bozukluğuna yol açarak hipoksemik ASY'ye neden olur⁽⁵⁾.

Tablo1: Hipoksemik Solunum Yetersizliğinin Özellikleri ve Mekanizmaları⁽⁵⁾

Mekanizma	PaO2	PaCO2	D (A-a)O2	Açıklama
Oksijen difüzyon bozukluğu	↓	↓	↑	Azalmış yüzey alanı veya pulmoner kapiller geçiş süresinin kısalması (örneğin; hidrostatik akciğer ödemi, interstisyel pnömoni, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı, yüksek derecede metataz yapmış akciğerler)
Ventilasyon/Perfüzyon uyumsuzluğu	↓	↑	↑	(1) Normal perfüze olan akciğer bölgelerinde azalmış ventilasyon (örneğin; pulmoner infiltratlar, pnömoni, atelektazi); ve (2) Normal olarak havalandırılan akciğer alanlarında azalmış perfüzyon (örneğin; pulmoner emboli)
Intrapulmoner şant artışı	↓	↓	↑↑	Pulmoner venöz kan, oksijenlenmeden ventile edilen alveoller bypass eder (örneğin; ARDS)
Hipoventilasyon	↓	↑↑	Normal	Hipoventilasyon
Inspire edilen oksijen basıncında düşme	↓	↓	Normal	Inspire edilen oksijen basıncında düşme

D (A-a)O2: alveoloarteriyel oksijen gradienti, ARDS: akut respiratuar distres sendromu

Kanser ve tedavisi, solunum pompasının tüm bileşenlerini olumsuz etkileyebilir. Bununla birlikte çoğu kanser hastası aynı zamanda sigara içicisi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı olan hastalardır. Özellikle akut KOAH alevlenmesi, tümöre bağlı hava yollarının intrinsek veya ekstrinsek daralması, boyun tümörlerine bağlı obstrüktif uyku apne sendromu, kemoterapi ilaçlarıyla ilişkili bronkospazm, beyin sapı lezyonları ve narkotik analjeziklere bağlı merkezi sinir sisteminin baskılanması hipoventilasyona neden olarak hiperkarbik solunum yetersizliğine yol açabilir⁽²⁰⁾. Elektrolit bozuklukları, yetersiz beslenme ve sistemik kortikosteroidler periferik kas güçsüzlüğü neden olabilir. Kanser hastalarında, akciğer hasarı ve solunum pompa yetersizliği yapan nedenler sıklıkla bir arada bulunabilir, bu da inatçı hipoksemik ve hiperkarbik solunum yetersizliği ile sonuçlanır.

Özellikle pnömonektomi ve özofajektomi gibi toraks kanser cerrahisi geçiren hastalarda atelektazi, pnömoni, ARDS ve bronkoplevral fistül nedeniyle

postoperatif solunum yetersizliği ortaya çıkabilir⁽²⁰⁾. Hipoperfüzyona bağlı ASY en sık septik şok nedeniyle meydana gelir.

Kanser hastalarında ASY nedenleri (**Tablo 2**)’de listelenmiştir^(20, 21). En sık görülen nedenler arasında pnömoni, kardiyojenik ve kardiyojenik olmayan akciğer ödemi (ARDS), kanser tedavisi (kemoterapi, radyoterapi) ile indüklenen akciğer hasarı, kansere bağlı venöz tromboembolizm [VTE] ve yaygın alveol içi kanama (DAH), solunum sisteminin malignite ile doğrudan tutulumu ve altta yatan primer kanserin ilerlemesi bulunur⁽²⁰⁾.

Kanser hastalarında hipoksemik ASY’nin en sık nedeni bakteriyel pnömonidir^(20, 22). Hümmoral veya hümmoresel bağışıklıktaki bozukluklar, uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, sık antibiyotik kullanımı ve uzun süreli hastane yatışı gibi faktörler hastalarda enfeksiyona bağlı ASY riskini artırır. Ayrıca onkoloji hastalarında mide içeriğinin aspirasyonuna bağlı pnömoni riski de yüksektir. Akut ve kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelom gibi hümmoral (B hücresi) bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve solid kanser hastalarında pnömoniyeye en sık neden olan mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*’dir. Kemoterapiye bağlı uzamış nötropenisi olan hastalarda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, gram negatif enterik basiller, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* etken olarak akla gelmelidir^(20, 22). Uzun süreli İMV uygulanan immünsüpre hastalarda çoklu ilaç dirençli patojenlere daha sık rastlanır⁽²³⁾. Hodgkin lenfoma gibi hümmoresel (T hücresi) bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve yüksek doz kortikosteroid alan (≥ 4 hafta boyunca ≥ 20 mg/gün) kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar yaygındır ve sıklıkla *Pneumocystis jirovecii* (eski adıyla *Pneumocystis carinii*) pnömonisi (PCP), mikobakteriler, *Cryptococcus*, *aspergillus* ve diğer patojenik mantarlar, *Legionella pneumophila* ve herpes virüs (özellikle sitomegalovirüs [CMV]) pnömoni etkenidir⁽²⁰⁾. Viral enfeksiyonlar T hücre fonksiyonu baskılanmış hastalarda, allojenik HSCT alıcılarında ve alemtuzumab veya fludarabin ile tedavi edilenlerde sık görülür⁽²⁴⁾.

Akut solunum yetersizliklerinin %10’unda neden akut kardiyojenik akciğer ödemidir, özellikle önceden bilinen konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda ve/veya ilaca bağlı toksitenin önlenmesi için beraberinde yüksek miktarda volüm verilmesi gereken kemoterapilerden (örneğin, platin içeren kemoterapiler) sonra gelişen hipoksemik ASY’nin en sık nedenidir⁽²⁰⁾. Kemoterapi ilaçlarının kardiyotoksik etkilerine bağlı kalp yetersizliği gelişebilir⁽²⁵⁾. Antrasiklinler, sisplatin

Tablo 2: Kanser Hastalarında Akut Solunum Yetersizliği Nedenleri^(20, 21)

SSS ve Nöromusküler Hastalıklar	İlaç intoksikasyonu - Narkotikler - Sedatifler - Nöroleptikler Ensefalopatiler - Enfeksiyonlar - Metabolik - Epileptik nöbetler İntrakraniyal tümörler - Primer - Metastatik Nöropati/miyopatiler - Felçler - Paraneoplastik sendromlar (Eaton-Lambert, Myastenia Gravis, Guillain Barre sendromu)
Göğüs Duvarı ve Plevra Hastalıkları	Göğüs duvarı hastalıkları - Göğüs duvarı tümörleri (primer veya metastatik) - Kot kırıkları Plevra hastalıkları - Malign plevral efüzyonlar - Plevral tümörler (primer veya metastatik) - Tansiyon pnömotoraks
Vasküler Hastalıklar	Pulmoner emboli - Venöz tromboemboli - Tümör embolisi - Pulmoner venoklüzif hastalık
Hava Yolu Hastalıkları	Malign hava yolu obstrüksiyonu - Endobronşiyal metataz - Eksternal hava yolu kompresyonu - Periglottik alanın primer tümörü Diğer - Trakeoösofajiyal fistül - Bronşiolitis obliterans
Parankim Hastalıkları	Pnömoni - Bakteriyel etkenler (<i>streptococcus pneumoniae</i> , <i>staphylococcus aureus</i> , <i>pseudomonas aeruginosa</i> , <i>enterobacteriaceae</i> , <i>legionella pneumophila</i> , <i>nocardia</i> spp., <i>pneumocystis jirovecii</i>) - İnvazif fungal enfeksiyonlar (<i>aspergillozis</i> , <i>candidiasis</i>) - Viral etkenler (mevsimsel solunum virüsleri, sitomegalovirüs, herpes virüs) - Tüberküloz ve atipik mikobakteriler Akut kardiyojenik akciğer ödemi ARDS Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) Akciğerin neoplastik infiltrasyonu - Akciğer kanseri - Lenfanjitik karsinomatozis veya akciğer metatazları - Pulmoner lökostat İlaç toksitesi Radyasyon ilişkili akciğer hasarı Bronşiolitis obliterans organize pnömoni Alveoler proteinozis HRCT komplikasyonları - Yaygın alveol içi kanama - Perigraftman solunum sıkıntısı sendromu - İdyopatik pnömoni sendromu

SSS: Santral Sinir Sistemi, ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu, HRCT: Hematopoetik kök hücre nakli

ve taksanlar (paklitaksel ve docetaksel) miyokard işlev bozukluğu ve kalp yetersizliğini indükleyebilen ajanlardır. İmmünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler (imatinib, sunitinib, trastuzumab gibi tirozin kinaz inhibitörleri) sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir ve/veya hipertansiyon ile kalp yetersizliği alevlenebilir. Göğüse yöneltilmiş radyoterapi potansiyel kardiyotoksik ilaç toksisitesini sinerjistik etki ile arttırabilir. Ayrıca, akut kalp yetersizliğinden enfeksiyöz miyokardit sorumlu olabilir⁽²⁰⁾.

Hipoksemik ASY'nin en ağır formu ARDS'dir ve genellikle invazif mekanik ventilasyon desteği gerektirmektedir. ARDS çeşitli direkt (pulmoner) veya indirekt (ekstrapulmoner) etkenler sonucu meydana gelen akciğer hasarına bağlı olarak gelişen kardiyojenik olmayan akciğer ödemi ve akut (başlatan etkeni takiben bir hafta içinde gelişen) hipoksemi ile tanımlanan yaygın pulmoner inflamasyon sendromudur^(18,26). Berlin'de 2012 yılında düzenlenen Avrupa Yoğun Bakım Derneği Kongresi sırasında toplanan uzmanlar tarafından ARDS tanısı için Berlin tanımları oluşturulmuş ve oksijenlenme bozukluğuna göre hafif, orta ve ağır ARDS tanımlanmıştır (Tablo 3)⁽²⁷⁾.

Tablo 3: Akut Respiratuar Distres Sendromu için Berlin Tanımları⁽²⁷⁾

Zamanlama	Bilinen klinik olay sonrası bir hafta içinde başlayan veya kötüleşen solunum semptomları
Akciğer görüntülemesi	Plevral efüzyon, ateletazi veya nodüller ile açıklanamayan çift taraflı opasiteler
Ödemin nedeni	Solunum yetersizliğinin kalp yetersizliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamaması. Kardiyojenik akciğer ödemi dışlamak için ekokardiyografi gibi objektif değerlendirme yapılabilir
Oksijenlenme	
Hafif	" $\geq 5\text{cm}^3 \text{H}_2\text{O}$ " PEEP veya CPAP ile $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ "
Orta	" $\geq 5\text{cm}^3 \text{H}_2\text{O}$ " PEEP ile $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ "
Ağır	" $\geq 5\text{cm}^3 \text{H}_2\text{O}$ " PEEP ile " $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ "

PEEP: pozitif ekspirasyon sonu basıncı, CPAP: devamlı pozitif hava yolu basıncı, PaO₂/FiO₂: arteriyel parsiyel oksijen basıncının inspire edilen fraksiyone oksijene oranı

Pulmoner (primer) ARDS'de akciğer dokusunda inflamasyona bağlı öncelikle alveol epiteline hasar meydana gelir. Ekstra pulmoner (sekonder) ARDS'de ise vücudun akciğer dışı bir bölümünde oluşan inflamasyon yanıtı ile açığa çıkan mediyatörlerin damar endoteline zarar vermesi sonucu indirekt akciğer hasarı meydana gelir^(26,28). Her iki durumda da alveolokapiller membranın yapısının bozulması sonucu alveollerin içine ve akciğer interstisyel dokusuna proteinden zengin

ödem sıvısı sızar. Alveol içine sızan ödem sıvısı, sürtaktan işlevlerinin bozulması ve alveol içi yüzey geriliminin artmasına neden olarak alveollerin çökmesine ve istikrarsızlaşmasına yol açar. Patofizyolojik olarak akciğer kompliyansı azalır, alveollerin çökmesi ile şişirilebilir akciğer hacmi (total akciğer kapasitesi) azalır ve pulmoner şant artışı nedeniyle solunan oksijen konsantrasyonunun arttırılmasından fayda görmeyen inatçı hipoksemi gelişir^(26,28).

Kanser hastalarında kesin insidansı bilinmemekle birlikte pnömoni, sepsis ve enfeksiyon dışı nedenlere (kemoterapi ilaç toksisitesi, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı gibi) bağlı ARDS sık gelişmektedir⁽²⁰⁾. Epidemiyolojik çalışmalar hastaların yarısından fazlasında ARDS nedeninin pnömoni olduğunu göstermiştir^(14,29). İlaç ilişkili pulmoner toksite (örneğin; akut eozinofilik pnömoni, organize veya difüz interstisyel pnömoni) ve nadiren kanser infiltrasyonu ARDS benzeri tablo oluşturabilir⁽³⁰⁾. Bu durumlarda kortikosteroid gibi spesifik tedavilerden yarar sağlanabileceği için kesin tanıyı belirlemek amacıyla bronkoalveoler lavaj ve toraks BT'yi içeren tam tanısal inceleme yapılmalıdır. Kemoterapi sırasında granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) veya granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) uygulanması ve yüksek oksijen desteği kemoterapiyle ilişkili ARDS riskini arttırabilir^(31,32). Radyasyon toksisitesi, tümör lizis sendromu ve lökoaglutinin reaksiyonları da kanserli hastalarda ARDS ile ilişkilendirilmiştir. HSCT uygulanan hastalarda, engraftment sendromu veya idiyopatik pnömoni sendromundan da ARDS ortaya çıkabilir⁽²⁰⁾. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)/transfüzyona bağlı ARDS'de transfüzyonu takiben erken dönemde (ilk 6 saat içinde), hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg) gelişir.

İnvazif mekanik ventilasyon gereken ağır ARDS'li kanser hastalarında mortalite oranı %50'nin üzerindedir⁽¹⁴⁾. Hayatta kalanlarda ise sıklıkla uzun süreli fiziksel, psikolojik ve bilişsel sekeller gelişebilmektedir⁽³³⁾. ARDS sonrası devam eden kronik organ işlev bozukluğu ve zayıf fonksiyonel durum, sonraki kanser tedavilerini geciktirebilir veya engelleyebilir.

Kemoterapi ilaçlarından kaynaklanan pulmoner toksite, kanser hastalarında solunum yetersizliğinin önemli bir nedenidir^(34,35). Kemoterapi kaynaklı akciğer hasarı ilişkili çeşitli klinik durumlar arasında difüz interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, eozinofilik pnömoni, ARDS, kapiller kaçak sendromu, bronkospazm ve yaygın alveol içi kanama (DAH) yer alır^(20,30). Ayrıca, DAH akut veya kronik lösemi veya multipl miyelomu olan trombositopenik hastalarda

(trombosit sayısı <50.000/mm³) akut hipoksemik solunum yetersizliğinin sık görülen nedenidir⁽²⁰⁾.

Kanser Hastalarında Akut Solunum Yetersizliğinin Tanı Yöntemleri

Akut solunum yetersizliği klinik semptomlar, radyografik bulgular ve gaz değişim bozuklukları üçlüsü ile tanımlanır. Akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen kanser hastalarının erken klinik yönetimi oksijenasyonu iyileştirmeyi ve anamnez, fizik muayene, radyolojik bulgulara bağlı olarak en olası etyolojik nedeni belirlemeyi amaçlar. Anamnezde solunum semptomlarının başlama zamanı, kanserin türü, süresi, kullanılan kemoterapi ilaçları, en son kemoterapi ve radyoterapi uygulama zamanı, kortikosteroid tedavisi, hasta tarafından kullanılan profilaktik tedaviler, nötropenik olup olmadığı ve kronik hastalıkları sorgulanmalıdır.

Kanser başlangıcı ile ASY gelişmesi arasındaki sürenin bilinmesi tanıda önemlidir. Enfeksiyonlar, alveol içi kanama ve konjestif akciğer ödemi kanser sürecinin her döneminde görülebilirken kansere bağlı akciğer infiltrasyonları (örneğin; karsinomatozis lenfanjitis, lösemik veya lenfoma hücrelerinin akciğer infiltrasyonu) ise kanser tedavisine başlamadan önce veya nüksler sırasında görülmektedir. İlaça veya radyasyona bağlı pulmoner komplikasyonlar tedavinin birkaç aşamasından sonra ve konsolidasyon sürecinde ortaya çıkar^(21, 36).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile ASY gelişmesi arasında geçen süre, nedene yönelik yararlı bilgiler sağlar. Allojenik HSCT'den sonra birbirini izleyen üç dönem meydana gelir⁽³⁷⁾:

1-Preengraftment fazı (<15-45 gün); 2-Erken Postengraftment fazı (30-100 gün); ve 3-Geç Postengraftment fazı (HSCT'den sonra >100 gün). İlk dönemde, hastalar nötropeniktir ve esas olarak bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı nedenlere (pulmoner ödem, alveolar kanama, ilaç toksisitesi) bağlı pulmoner komplikasyonlar sık görülür. Sonraki iki dönemde, immün yetmezlik nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, aspergilloz, PCP, toksoplazmoz gibi) daha sık görülür ve enfeksiyon dışı nedenlerden ise engraftment sendromu, graft versus host hastalığı (GVHD), kriptojenik organize pnömoni, ilaç toksisitesine bağlı pulmoner komplikasyonlar görülebilir.

Akut solunum yetersizliğinin nedeni araştırılırken invazif olmayan yöntemler tercih edilmelidir^(21, 36, 38). İnce kesit yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), serum ve idrar antijen taramaları, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ayırıcı tanıda önceliği olan

invazif olmayan yöntemlerdir. Akciğer grafisi normal olan nötropenik ve kemik iliği nakil hastalarının yaklaşık %50'sinde HRCT'de pnömoni bulguları saptanmıştır⁽³⁹⁾. Enfeksiyon dışı nedenlerin (kansere infiltrasyonu, DAH, kemo veya radyoterapiye bağlı interstisyel akciğer hastalığı, HSCT sonrası akciğer komplikasyonları) belirlenmesi zordur. Bu hasta grubunda yarı invazif olan fiberoptik bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj tanıya ulaşmada çok önemlidir, ancak işlem sonrası mekanik ventilasyon gerektirme riski taşımaktadır^(21, 36, 38). Bronkoskopi ile tanı konulamayan uygun hastalarda nadiren de olsa invazif yöntemler olan tomografi eşliğinde transbronşiyal transkütanöz biyopsi, video yardımlı torasik cerrahi ile akciğer biyopsisi yapılması gerekebilir. ASY'li kanser hastalarında invazif olmayan tanı yöntemleri (**Tablo 4**)'te özetlenmiştir.

Akut kardiyojenik pulmoner ödeme bağlı ASY'nin prognozu iyidir ve rutin olarak değerlendirilmelidir. Değerlendirmede anamnezde hasta ile ilişkili nedenler, kardiyotoksik kemoterapi ilaçları sorgulanmalı, fizik muayene ve radyolojik bulgular yatak başı eko-kardiyografi ile desteklenmelidir. Enfeksiyon şüphesi varlığında etkenleri belirlemek için ampirik antibiyotik tedavisi başlamadan önce kültür örnekleri alınmalıdır.

Tablo 4: Akut Solunum Yetersizliğinin Değerlendirilmesinde Kullanılan İnvazif olmayan Tanı Yöntemleri⁽³⁸⁾

Radyografi
Akciğer grafisi
İnce kesit yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
Ekokardiyografi veya plevral ultrasonografi
Mikrobiyolojik testler
Bakteri
• Kan kültürü
• Balgam kültürü
• Seroloji: Chlamydia, Mycoplasma, Legionella
• İdrar testleri: Pneumococcus ve Legionella antijenleri
Virüs
• Serum: Herpes PCR, Cytomegalovirüs PCR
• Nazofaringeal aspiratta multiplex PCR testi
Mantar
• Balgam kültürü (Aspergillus)
• Kanda Aspergillus antijeni (Galaktomannan)
• Serum beta 1,3-D-glukan
• Balgam örneğinde Pneumocystis jirovecii için testler
• Grocott-Gomori gümüş boyama ve immüno Floresans testler
• PCR
Biyo-belirteçler
Beyin natriüretik peptid (BNP) veya proBNP
C reaktif protein
Prokalsitonin

PCR: polimeraz zincir reaksiyonu.

Kanser Hastalarında Akut Solunum Yetersizliğinin Tedavisinde Yoğun Bakım Uygulamaları

Hem kanser hastalarının heterojen olması, hem de ASY'nin altta yatan nedenlerinin çok çeşitli olması nedeniyle bu hastalar için spesifik bir tedavi şekli yoktur. İlk yapılması gereken ASY nedeni olan birincil sorunun tedavisi ile birlikte uygulanan yaşam desteği ve yoğun bakım tedavisidir. Bu hastaların tedavisi oksijenasyonu yeniden sağlamaya, solunum hızını azaltmaya, dispne ve solunum sıkıntısını gidermeye ve hasta konforunu iyileştirmeye odaklanmıştır⁽²²⁾.

Kanser hastalarında ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda İMV, artmış mortalite ile ilişkilidir^(6, 9, 11). Bu nedenle nazal yüksek akımlı oksijen (HFNO) ve noninvazif mekanik ventilasyon (NİV) uygulamaları ilk seçenek tedavi olarak tercih edilmektedir. Primer tümörün yeri, klinik evresi, acil servisten yatış, kanser dışı medikal nedenlerle yoğun bakım ünitesine kabul, sepsis, kemoterapiye bağlı pulmoner komplikasyonlar ve yüksek Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skoru İMV gerektiren ağır ASY için risk faktörü olarak bulunmuştur⁽⁴⁰⁾.

Erken NİV orta-şiddetli hipoksemide, hafif ARDS hastalarında, kardiyojenik akciğer ödeminde ve akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda önerilmektedir⁽¹⁸⁾. Kanser hastalarında NİV uygulamaları konusundaki çalışmaların çoğu hematolojik kanser hastalarında yapılmıştır ve artan sağkalım ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴¹⁾. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada ise aralıklı NİV ve standart oksijen tedavisi arasında mortalite farkı bulunmadı⁽⁴²⁾. Frat ve arkadaşlarının bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaptığı HFNO çalışmasının post hoc analizi, NİV'in artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirdi⁽⁴³⁾. NİV başarısızlığı ve üç günden daha uzun NİV uygulanması artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir^(11, 44). Bu nedenle, NİV için hastaların dikkatle seçilmesi ve başarısız olması halinde invazif mekanik ventilasyonun geciktirilmemesi gerekmektedir. NİV başarısızlığı için risk faktörleri (Tablo 5)'te gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Tablo 5: Akut Solunum Yetersizliği olan Kanser Hastalarında NİV Başarısızlığı için Risk Faktörleri⁽⁵⁾

NİV uygulamasından önce	Vazopresör ihtiyacı, çoklu organ yetmezliği, malignite ile hava yolu tutulumu, akut respiratuar distres sendromu, ASY'nin bilinmeyen etiyolojisi ve gecikmiş başlangıçlı ASY
NİV uygulaması sırasında	Hastanın NİV'e uyumsuz olması, arter kan gazlarında 6 saat içinde iyileşme olmaması, solunum hızı > 30 soluk/dakika, NİV bağlılığı ≥ 3 gün, klinik veya solunumsal bozulma

NİV uygulanmaya başladıktan sonra hastalar yakından izlenmelidir. Takip eden 1-4 saat içinde gaz değİ-

şimi düzelmiyor, taşipne ve yüksek solunum dürtüsü devam ediyorsa entübasyon geciktirilmemelidir.

Nazal yüksek akımlı oksijen, NİV'e alternatif bir tedavidir. HFNO'nun kullanımı kolaydır ve nemlendirilmiş ısıtılmış oksijen tolere edilebilirliği ve konforu artırarak yüksek akışlara izin verir^(8, 18). Oksijenasyonu iyileştirir, solunum hızını, solunum eforunu ve işini azaltır. Ayrıca ekspirasyon sonu akciğer hacmini ve dinamik akciğer kompliyansını artırır. Bu fizyolojik etkiler, artan akış hızları sağlandığında daha da belirgindir⁽⁴⁵⁾. Frat ve arkadaşlarının bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaptığı çalışmada, NİV ve standart oksijen ile karşılaştırıldığında HFNO entübasyon oranını azaltmamıştır, ancak 28 günde ventilatörsüz gün sayısı HFNO ile önemli ölçüde daha yüksekti⁽⁴³⁾.

ASY olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda erken NİV çalışmasında (iNVictus) HFOV uygulanan hastaların entübasyon oranı ve mortalite oranları NİV uygulananlarla benzerdi⁽⁴²⁾.

Bazı çalışmalarda NİV veya HFNO başarısızlığı İMV'dan daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi^(6, 11, 46). Entübasyondan kaçınmaya odaklanmak doğru bir yaklaşım olmayabilir, çünkü İMV ihtiyacı hastalık şiddeti daha yüksek olan hasta grubunu tanımlayabilir.

Sonuç

Kanser hastalarında ASY'nin tanı ve tedavisi zorlayıcı olabilmektedir. Altta yatan kanserin tipine ve evresine, immünsüpresyonun türüne, kanser tedavisinin modalitesine, eşlik eden komorbiditelere bağlı olarak gelişen komplikasyonlar bu hastalarda ASY'nin en yaygın nedenleridir. Antineoplastik tedaviler ve yoğun bakım destek tedavilerindeki önemli gelişmelere rağmen, invazif mekanik ventilasyon gerektiren ASY'li kanser hastalarının mortalitesi yüksek olmaya devam etmektedir. Optimal bir sonuca ulaşmanın anahtarı, solunum yetersizliğinin geri döndürülebilir nedenlerinin zamanında tanınması ve erken tedavisini (NİV, HFNO, koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri, prone pozisyon ve sıvı yönetimi dahil) içerir. Onkoloji, hematoloji ve yoğun bakım uzmanları arasındaki yakın işbirliği, ASY için MV gerektiren her kanser hastasının net hedeflerinin ve tedavi yönünün (tüm tedavilerin uygulanması veya palyatif bakım) belirlenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff R, Alfano CM, et al. *Cancer Treatment and Survivorship Statistics*, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 363-85.
- (2) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72: 7-33.
- (3) Shimabukoro-Vornhagen A, Boll B, Kochanek M, Azoulay E, von Bergwelt-Baildon MS. *Critical care of patients with cancer*. *CA Cancer J Clin* 2016 ; 66: 496-517.
- (4) Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. *The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients*. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1366-82.
- (5) Martoz-Benitez FD, Soler-Morejon CD, Lara-Ponce KX, Orama-Requejo V, Burgos-Aragüez D, Larrondo-Muguercia H, Lespoir RW. *Critically ill patients with cancer: A clinical perspective*. *World J Clin Oncol* 2020; 11 (10): 809-35.
- (6) Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. *Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium-a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study*. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (22): 2810-8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2365.
- (7) Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. *Managing critically ill hematology patients: Time to think differently*. *Blood Reviews* 2015; 29 (6): 359-367. doi: 10.1016/j.blre.2015.04.002.
- (8) Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. *Acute respiratory failure in immunocompromised adults*. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7 (2): 173-186. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30345-X.
- (9) Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. *The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients*. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (6): 360-370. doi: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb.
- (10) Mokart D, Pastores SM, Darmon M. *Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes*. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1570-72.
- (11) Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, et al; Efrain investigators and the Nine-I study group. *Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efrain multinational prospective cohort study*. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (12): 1808-19. doi: 10.1007/s00134-017-4947-1.
- (12) Rawson JL, Fagan FM, Burrough GC, Tang HM, Cuncannon MA, Ellem KL, Enjeti AK. *Intensive care unit outcomes in patients with hematological malignancy*. *Blood Sci*. 2020; 2 (1): 33-37. doi: 10.1097/BS9.0000000000000038.
- (13) Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. *Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission*. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (10): 1409-28. doi: 10.1007/s00134-014-3471-9.
- (14) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. *Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies*. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1106-1114. doi: 10.1007/s00134-014-3354-0.
- (15) Azoulay, E., Soares, M, Darmon, M, et al. *Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges*. *Ann. Intensive Care* 2011; 1: 5. doi: 10.1186/2110-5820-1-5.
- (16) Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. *Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure*. *Leukemia & Lymphoma* 2013; 54 (8): 1724-1729. doi: 10.3109/10428194.2012.753446.
- (17) Soubani AO. *Critical care prognosis and outcomes in patients with cancer*. *Clin Chest Med* 2017. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.011.
- (18) Erdoğan E, Şanlı D, Dikmen Y. *Yoğun Bakım da Solunum Yetmezliğine Yaklaşım. Olgularla Yoğun Bakım Protokolleri*, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2019, 81-98.
- (19) Lamba TS, Sharara RS, Singh AC, Balaan M. *Pathophysiology and Classification of Respiratory Failure*. *Crit Care Nurs Q* 2016; 39: 85-93 doi: 10.1097/CNQ.0000000000000102.
- (20) Pastores SM, Voigt LP. *Acute Respiratory Failure in the Patient with Cancer: Diagnostic and Management Strategies*. *Crit Care Clin* 2010; 26: 21-40. doi: 10.1016/j.ccc.2009.10.001.

- (21) Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (6): 808-22. doi: 10.1007/s00134-006-0129-2.
- (22) Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Pova P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020; 46: 298-314. doi: 10.1007/s00134-019-05906-5.
- (23) Moreau A-S, Martin-Loeches I, Pova P, Salluh J, Rodriguez A, Thille AW, et al. Impact of immunosuppression on incidence, aetiology and outcome of ventilator-associated lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2018; doi: 10.1183/13993003.01656-2017.
- (24) Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies-update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2015; 94: 1441-1450. doi: 10.1007/s00277-015-2447-3.
- (25) Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart J* 2016; 37: 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- (26) Dikmen Y. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu. Dikmen Y (Eds), Yoğun Bakımda Sendromlar, Birinci baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2014,23-51.
- (27) The ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- (28) Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 42: 48-56. doi: 10.1183/09031936.03.00420803.
- (29) Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016; 315 (8): 788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291.
- (30) Gibelin A, Parrot A, Maitre B, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, Fartoukh M, de Prost N. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (2): 164-72. doi: 10.1007/s00134-015-4064-y.
- (31) Couderc LJ, Stelianides S, Frachon I, Stern M, Epardeau B, Baumelou E, et al. Pulmonary toxicity of chemotherapy and G/GMCSF: a report of five cases. *Respir Med.* 1999; 93: 65-8.
- (32) Mathes DD. Bleomycin and hyperoxia exposure in the operating room. *Anesth Analg.* 1995; 8: 624-9.
- (33) Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24 (1): 35-40. doi: 10.1097/MCC.0000000000000476.
- (34) Ryu JH. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (9): 1313-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e9dbb9.
- (35) Sadowska AM, Specenier P, Germonpre P, Peeters M. Antineoplastic therapy-induced pulmonary toxicity. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13 (8): 997-1006. doi: 10.1586/14737140.2013.817684.
- (36) Blot F, Chalumeau-Lemoine L, Marty A, Chtara K, Bouzidi H, Stoclin A. Diagnostic strategy for oncology patients with acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78 (12): 1404-14.
- (37) Astashchanka A, Ryan J, Lin E, Nokes B, Jamieson C, Kligerman S, et al. Pulmonary Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients-A Clinician Primer. *J Clin Med.* 2021; 10 (15): 3227. doi: 10.3390/jcm10153227.
- (38) Moreau AS, Peyrony O, Lemiale V, Zafrani L, Azoulay E. Acute Respiratory Failure in Patients with Hematologic Malignancies. *Clin Chest Med.* 2017; 38 (2): 355-362. doi: 10.1016/j.ccm.2017.02.001.
- (39) Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begerich M, Mildenerberger P, Thelen M. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipi-

- ents: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17: 796-805.
- (40) Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, Badal M, Dietrich NA. Risk factors and outcomes of severe acute respiratory failure requiring invasive mechanical ventilation in cancer patients: A retrospective cohort study. *Med Intensiva* 2018; 42: 354-362. doi: 10.1016/j.medin.2017.08.004.
- (41) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344 (7): 481-7.
- (42) Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314 (16): 1711-9.
- (43) Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, et al.; REVA network. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (8): 646-652. doi: 10.1016/S2213-2600 (16)30093-5.
- (44) Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest*. 2014; 146 (2): 257-266. doi: 10.1378/chest.13-1870.
- (45) Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-15.
- (46) Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017; 50 (2): 1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016.



YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE NÖTROPENİK ATEŞ

Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet:

Nötropenik ateş kanser hastalarında önemli komplikasyonlardan biridir. Nötropenin derinliği ve süresi arttıkça komplikasyon gelişme oranı da artar. Erken tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir. Enfeksiyon etiolojisinin saptanmasına yönelik tüm araştırmalar yapılarak en kısa zamanda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması gereklidir. Antimikrobiyal ajanlar seçilirken hastaya ait faktörlerin yanı sıra yerel antibiyotik direnç oranları da göz önüne alınmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde bu hastaların farklı disiplinlerden bir ekip tarafından izlenmesi tedavi başarısını artıracak en önemli faktörlerden biridir.

Abstract:

Neutropenic fever is one of the important complications in cancer patients. The complication rate increases when the severity and duration of neutropenia increase. Early diagnosis and treatment are critical. One of the important goals of the standard care is to start broad-spectrum antibiotic therapy as soon as possible while performing all investigations to determine the etiology of the infection. Local antibiotic resistance rates should be taken into consideration as well as patient factors while choosing antimicrobial agents. Monitoring these patients in the intensive care unit by a multidisciplinary team is one of the important factors that will increase the success of treatment.

Giriş

Günümüzde kanser tedavisi ile ilgili çok önemli gelişmeler sağlanmakla beraber enfeksiyöz komplikasyonlar bu hastalıkların tedavisi sırasında ortaya çıkan en önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Nötropenik ateş bu enfeksiyöz komplikasyonlardan en sık karşılaşılanıdır. Solid tümörler nedeniyle tedavi gören hastaların %10'unda, hematolojik malignite nedeni ile kemoterapi alan hastaların %50-80'inde en az bir kemoterapi siklusu sırasında nötropenik ateş görülmektedir⁽¹⁾. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilen enfeksiyonlarda en sık etkenler gram pozitif bakterilerdir, fakat son yıllarda artan oranda çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları ile karşılaşılmaktadır. Bu durum da kritik onkolojik acillerden biri olan nötropenik ateşin yönetilmesini daha da zorlaştırmaktadır⁽²⁾. Nötropenik

ateşte mortalite %10-20 arasında seyretmekle beraber özellikle yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gelişen hastalarda bu oran belirgin olarak artmaktadır⁽³⁾. İleri yaş, septik şok, akut böbrek yetmezliği ve uygun olmayan antibiyotik tedavisi mortalite açısından başlıca risk faktörleridir⁽⁴⁾. Erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavinin zaman geçirilmeden başlanması hayati öneme sahiptir.

Etiyoloji

Nötropenik hastalarda hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan birçok potansiyel ateş nedeni olmasına rağmen ilk değerlendirmede ateşin enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülerek tedavi planlanmalıdır. Bakteriyel enfeksiyonlar; bağırsak translokasyonu, oral mukozal translokasyon, santral venöz kateter enfeksi-

yonu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoniler ve idrar yolu enfeksiyonlarından köken alabilir. Barsak florasından kaynaklanan Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ...) ve *Pseudomonas aeruginosa* gram negatif bakteriler içinde en sık karşılaşılan etkenlerken; *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi non-fermentatif gram negatif bakteriler özellikle uzamış hastane yatışı ve karbapenem grubu antibiyotiklerle tedavi görme öyküsü olan hastalarda görülebilir. Stafilokok türleri için genelde kaynak cilt florasıdır ve santral venöz kateter enfeksiyonlarında sık karşılaşırlar. Enterokok türleri gastrointestinal sistem kaynaklı bakteriyemiye yol açabilir. Streptokok türleri de en sık ağır oral mukozit varlığında kan dolaşımı enfeksiyonlarına yol açar⁽⁵⁾.

Bakterilerin yanı sıra virüs ve mantarlar da nötropenik ateş etiyolojisinde önemlidir. Viral patojenler arasında solunum yolu virüsleri (örn., respiratuar sentiyal virüs, rinovirüs, adenovirüs, koronavirüs, influenza, parainfluenza), latent enfeksiyonun aktivasyonu veya de novo herpes virüsleri (örn., herpes simpleks, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü) en sık karşılaşılan etkenlerdir. Kandida enfeksiyonlarında bağırsak translokasyonu ve santral venöz kateterler ön plandayken; mantar pnömonileri küf mantarlarının sporlarının inhalasyonu ile gelişir. *Aspergillus fumigatus* en sık karşılaşılan etkidir. Mukorales özellikle hayatı tehdit eden sinüzit tablosundan sorumlu olabilir⁽⁶⁾.

İlaç ateşi, tümör ateşi, kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında ortaya çıkan ateş ve engraftman ateşi enfeksiyon kaynaklı olmayan ateşlerin en sık nedenleridir⁽⁵⁾.

Tanı

Nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) $<500/\mu\text{L}$ olması, derin (ağır) nötropeni ise $\text{MNS} <100/\mu\text{L}$ altında olmasıdır. Bir haftadan uzun süre devam eden nötropeni uzamış nötropeni olarak kabul edilir. Nötropenik ateş ise $\text{MNS} <500/\mu\text{L}$ olan veya 48 saat içerisinde $\text{MNS} <500/\mu\text{L}$ altına düşmesi beklenen hastalarda vücut ısısının tek ölçümde $\geq 38.3^\circ\text{C}$ olması veya 1 saatten uzun $\geq 38.0^\circ\text{C}$ süre devam etmesidir⁽¹⁾. Vücut ısısını doğru yansıtmayabileceği için aksiller ölçümden ve mukozal hasar yaparak bakteriyel translokasyona neden olabileceği için rektal ısı ölçümünden sakınılmalıdır.

Önemli sorunlardan birisi ise konak bağışıklığının en önemli üyelerinden biri olan nötrofillerin immünsüpresif ajanlara bağlı olarak belirgin bir şekilde azalması sonucunda, nötropenik hastalarda enfeksiyonlar sırasında klasik bulguların ortaya çıkmamasıdır. Hasta değerlendirmesi ayrıntılı öykü fizik muayene ile başlamalıdır. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksi-

yon testleri, doku perfüzyonunun değerlendirilmesi için laktat, C-reaktif protein, prokalsitonin, tam idrar tetkiki ve akciğer grafisi başlangıçta tüm hastalarda yapılması gereken incelemelerdir. Kan kültürleri nötropenik ateş tanısında kritik önem sahiptir. Kan kültürü en az iki set alınmalıdır. Bir set aerob ve anaerob kan kültürü şişelerine eşit miktarda bölünen 20 mL kanı ifade eder. Kan kültürün duyarlılığını artırmak için santral kateteri olan hastalardan hem kateterden hem periferik venden kan alınmalıdır. Diğer yoğun bakım hastalarında farklı olarak nötropenik hastalarda çoklu lümenli kateter varsa tüm lümenlerden kültür alınmalıdır^(1,5-7).

Pürülan balgam veya solunum sıkıntısı olmasa dahi nötropenik bir hastada yeni başlangıçlı kuru öksürük nötropenik hastada pnömoniden şüphesini doğurmalıdır. Nötropeni varlığında yetersiz inflamasyon nedeni ile akciğer grafilerinin duyarlılığının sınırlıdır. Pnömoni şüphesi olan hastalarda çok kesitli toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'si çekilmelidir. Kitle şüphesi ve hemoptizi olmadığı sürece kontrastlı akciğer BT yapılmasına gerek yoktur. Yüksek çözünürlüklü ("high resolution") BT akciğerde fibrozis, bronşiolitis obliterans organize pnömoni veya akciğer "Graft versus host" hastalığı (GVHH)'dan şüphelenildiğinde tercih edilmelidir. Solunum sıkıntısı olan ve uzun süre nefes tutamayan hastalarda yüksek çözünürlüklü BT ile görüntüleme kalitesinin yetersiz olabileceği unutulmamalıdır. Toraks BT'de hava-hilal görüntüsü, kavite ve halo ile veya halo olmaksızın sınırları düzenli 1 cm'den büyük nodüller lezyonlar invaziv pulmoner aspergilloz (IPA)'nın klasik akciğer bulgularıdır. Sadece trakea bronşiyal ağacın tutulduğu hastalarda budanmış ağaç görüntüsü IPA bulgusu olarak görülebilir. Parankimal konsolidasyon ön planda bakteriyel pnömoni düşündürse de IPA ekartasyon tanıları içerisinde yer almalıdır. Pulmoner mukormukozis içinse toraks BT'de ondan fazla nodül ile beraber plevral efüzyon varlığı veya ters halo görüntüsü için uyarıcı olmalıdır⁽⁸⁾.

Balgam çıkartan hastalarda solunum yolu enfeksiyonunun etiyolojisi aydınlatmak için balgam mikroskopisi ve aerop kültürün yanı sıra mantar kültürü, tüberküloz için aside dirençli boyama, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve tüberküloz kültürü yapılmalıdır. Pnömoni şüphesi dışında 72-96 saat içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş veya antibiyotik tedavisi altında ateşi düşüp 48 saat sonra yeniden ateşi çıkan nötropenik hastalarda da toraks BT çekilmelidir. Balgam çıkartmayan fakat akciğer görüntülemesinde patolojik bulgular saptanan hastalarda mümkünse bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılmalı;

BAL sıvısından mikroskopi ve aerop kültürün yanı sıra mantar kültürü, galaktomannan antijeni, tüberküloz için aside dirençli boyama, Mycobacterium tuberculosis kompleks PZR ve tüberküloz kültürü, Pneumocystis jirovecii için immünflorans mikroskopi veya PZR testleri istenmelidir. Solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalarda respiratuvar virüslerin ekarte edilmesi için solunum yolu örneklerinden (nazofarengeal sürüntü, balgam veya BAL sıvısı) multipleks PZR yapılmalıdır⁽⁸⁻¹¹⁾.

Solunum yolu enfeksiyonu bulguları varlığına bakılmaksızın koronavirüs-19 hastalığı (COVID-19) endemik olduğu sürece son 72 saat içinde yapılmış bir testi yoksa şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) PZR testi tüm nötropenik ateş gelişen hastalardan istenmelidir⁽¹²⁾. Hematolojik malignite zemininde nötropenik ateş gelişen hastalarda COVID-19 geliştiğinde mortalitenin %27'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir⁽¹³⁾.

İshal varlığında dışkı mikroskopisi ve Clostridioides (eski adıyla Clostridium) difficile antijeni veya PZR testleri yapılmalıdır. Karın ağrısı nötropenik kolit şüphesi oluşturmali; hasta abdominal ultrasonografi gerektiğinde abdominal BT ile değerlendirilmelidir. Otuz milimetre uzunluğunda bağırsak segmentinde 4 mm'den fazla kalınlaşma nötropenik enterokolit tanısı açısından önemlidir⁽⁵⁾.

Burun tıkanıklığı veya baş ağrısı varlığında sinüzit açısından paranazal BT, sebebi açıklanamayan baş ağrısı veya bilinç değişiklikleri (Apse veya kraniyal lezyon şüphesi) kraniyal manyetik rezonans incelemesi (MRI) yapılmalıdır⁽¹¹⁾.

Küf mantarlarına karşı aktif bir antifungal profilaksi almayan ve nötropeni süresi bir haftadan uzun olması beklenen hastalarda serumda haftada 2-3 kez galaktomannan antijen düzeyinin izlenmesi invaziv aspergilloz tanısının erken konulmasına katkıda bulunabilir⁽⁸⁾. Aspergillus antijenin "Lateral flow" yöntemi ile tespit edilmesi invaziv aspergilloz tanısında gittikçe önem kazanan hem iş gücü hem de maliyet açısından önemli avantajlar kazandırabilecek bir yöntemdir. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda özellikle BAL sıvısında yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip oldukları gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Tedavi

Nötropenik ateş olgularında kan kültürü alınır alınmaz empirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Antibiyotik seçilirken hastanın genel durumu, çok ilaca dirençli bakteriler ile kolonizasyon veya enfeksiyon geçirme öyküsü, özellikle son bir ay içinde profilaksi

veya tedavi amacı ile kullandığı antibiyotikler, tedavi gördüğü klinikte sık karşılaşılan bakterilerin antibiyotik direnç durumu ve enfeksiyon odağı göz önüne alınmalıdır^(10, 11, 15).

Nötropenik ateş tanısı ile izlenirken kanama, elektrolit dengesizliği ve benzeri nedenlerle yoğun bakım ünitesine devredilen hastalarda daha önce planlanan antibiyotik tedavilerine aynı şekilde devam edilmelidir. Özellikle yeni başlanan ilaçlarla ilaç-ilac etkileşimlerine dikkat edilmeli ve hastaların böbrek fonksiyonlarındaki değişimlere göre ilaç dozları dikkatle gözden geçirilmelidir.

Kemoterapi sonrası evde veya 72 saatten kısa süreli hastane yatışı takiben gelişen nötropenik ateş nedeni ile hastaneye başvurup yoğun bakım ünitesinde tedavi görmesi gereken hastalarda antibiyotik direnci açısından ek bir risk faktörü yoksa seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam ve sefaperazon-sulbaktam empirik tedavi için uygun alternatifleri oluştururlar^(5, 15). Özellikle son altı ay içinde çok ilaca dirençli bir bakteri ile kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü varsa bu bakterinin antibiyotik duyarlılığı tedavi seçilirken göz önüne alınmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Nötropenik ateşte çok ilaca dirençli bakteri türlerine göre öncelikle önerilen tedavi seçenekleri

Direnç türü veya etken	Tedavi
Metisiline dirençli stafilokok	Vankomisin/linezolid/daptomisin*
Vankomisine dirençli enterokok	Linezolid/daptomisin
Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales	Karbapenem (imipenem veya meropenem)
Karbapeneme dirençli Enterobacterales	Seftazidim-avibaktam Polimiksin + beta-laktam ± Tigesiklin** veya aminoglikozid veya fosfomisin
Beta-laktamlara dirençli Pseudomonas aeruginosa	Polimiksin*** + beta-laktam ± fosfomisin
Karbapeneme dirençli Acinetobacter baumannii	Polimiksin± sulbaktam
Stenotrophomonas maltophilia	Trimetoprim-sulfametaksazol ± Levofloksasin

* Daptomisin pnömoni olgularında kullanılmamalıdır

**Bakteriyemik olgulara serum düzeyinin yetersiz olabileceği göz önüne alınmalıdır

*** Polimiksin türevleri polimiksin B ve kolistin'dir. İdrar yolu enfeksiyonları ve inhale tedavilerde kolistin tercih edilmelidir.

Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli yol açan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimlerine sahip Enterobacterales'in kolonizasyonunu kolaylaştırdığı için son 1 ay içinde levofloksasin, siprofloksasin, moksifloksasin, seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve sefepim kullanmış olan hastalarda nötropenik ateş tedavisinde ilk seçenek meropenem veya imipenemdir^(5, 11, 15, 16). Yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre

başka bir nedenle tedavi gördükten sonra gelişen nötropenik ateşte meropenem veya imipenem tedavide birinci seçenek olmalıdır. Son bir ay içerisinde karbapenem tedavisi alma öyküsü varsa veya nötropenik ateşin başka bir endikasyon ile karbapenem tedavisi altında gelişmesi durumunda tedaviye empirik olarak polimiksin türevleri (kolistin, polimiksin B) veya amikasin eklenebilir. Bu hastaların empirik tedavisi düzenlenirken son üç ay içinde geçirdiği enfeksiyonlarda soyutlanan bakteri kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı göz önüne alınmalıdır^(5-7, 15).

Nötropenik ateş gelişen hastalara gram pozitif bakterilere yönelik empirik tedavi başlanmasının prognoz üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir. Empirik vankomisin veya teikoplanin gibi tedaviler; deri veya yumuşak doku enfeksiyonu varlığında, kan kültüründe gram pozitif üreme bildirilen hastalarda tür düzeyinde tanımlama ve antibiyogram testleri tamamlanana kadar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon varlığında, kinolon profilaksisi alan hastalarda ağır mukoziti varlığında, klinik olarak kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu veya kateter giriş yeri enfeksiyonu şüphesinde ve septik şok varlığında verilmelidir. Klinik olarak gram pozitif bakteri enfeksiyonu şüphesinin yüksek olmadığı hastalarda kan kültürlerinde gram pozitif bakteri üremesi olmazsa empirik vankomisin/teikoplanin sonlandırılmalıdır⁽¹⁵⁾. Nötropenik enterokolit olgularında tedavide gram negatif basillerin yanı sıra enterokoklar, anerop bakteriler ve kandida türleri göz önüne alınmalıdır^(1, 7). *C. difficile* tanısına yönelik testler ihmal edilmemelidir⁽⁷⁾. Metronidazol yanıtı olmayan veya ağır seyirli *C. difficile* enterokolitlerinde tedavide oral vankomisin kullanılmalıdır^(6, 7).

Nötropenik ateş gelişen hastalarda kan kültüründe üreme yok, klinik olarak enfeksiyon odağı saptanmadı ve hastanın ateşi süratle düştü ise tedavi 48 saatlik ateşiz periyot sonrası antibiyotik tedavisi kesilebilir. Fakat özellikle başlangıçta septik şok şüphesi olan veya klinik durumu kötü olup antibiyotik tedavisi ile yanıt alınan hastalarda kan kültüründe üreme olmasa dahi tedavinin on güne tamamlanması daha uygun olacaktır^(10, 11, 15).

Uzamış ve derin nötropeni ile fungal enfeksiyon riski artmaktadır⁽¹⁾. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında sistemik antifungal profilaksi alan hastaların hali hazırda aldığı ilaçlara devam edilmelidir. Akut myeloid lösemi (AML) için indüksiyon kemoterapisi alan, miyelodisplastik sendrom için AML indüksiyon tedavisine benzer yüksek doz kemoterapi alan hastalar ve GVHH için yoğun immünsüpresif tedavi alan hastalarda stan-

dart bakımın parçası olarak posakonazol profilaksisine devam edilmelidir. Oral biyoyararlanım açısından sorun (ishal, bulantı- kusma, ağır mukozit) varsa ilaçların intravenöz şekilleri kullanılmalıdır. Gerek profilaksi gerekse tedavi amacı ile vorikonazol veya posakonazol alan hastalarda antifungal ilaçların diğer ilaçlar ile etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır⁽⁷⁾.

Antifungal profilaksi almayan, antibiyotik tedavisi ile 4-7 günden uzun süre ateşi düşmeyen ve nötropeni süresinin yedi günden daha uzun olacağı düşünülen hastalarda empirik antifungal tedavi halen standart uygulamadır⁽¹⁾. Bu uygulamanın galaktomananan antijeni veya radyolojik inceleme sonuçlarına dayalı tedavi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda mortalite ve morbidite açısından farklılık görülmemiştir⁽¹⁶⁾. Fakat bu çalışmalarda yoğun bakım ünitelerine odaklanılmamıştır. Dolayısı ile septik şok tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen nötropenik ateş hastalarında ateşin etiyolojisine yönelik tanısal testler devam ederken empirik antifungal tedavi başlanması uygun olacaktır. Lipozomal amfoterisin B veya kaspofungin bu amaçla kullanılabilir^(5, 10, 11).

İPA tedavisinde vorikonazol birinci seçenek tedavidir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B kurtarma tedavisi olarak kullanılabilirler. İlaç seçimi yapılırken yerel epidemiyoloji, hastanın daha önce kullandığı antifungal ilaçlar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve antifungal ilaç ile hastanın kullandığı diğer ilaçları arasındaki etkileşim dikkat edilmesi gereken temel konulardır. Tedavi için seçilen ajanın profilaksi için kullanılan ajandan farklı bir gruptan seçilmesi önerilmektedir, fakat kandida profilaksisi için flukonazol profilaksisi alan hastalarda küf mantarlarına etkili azol türevleri invaziv aspergilloz veya mukormukozis şüphesinde tedavide kullanılabilir. Yine vorikonazol veya posakonazol ile oral profilaksi alan bir hastada ilaç biyoyararlanımı ile ilgili sorun varsa bu ilaçların intravenöz şekli tedavide kullanılabilir. Antifungal tedavi yanıtı sadece ateş ile izlenerek tedavi değiştirme kararı verilmemelidir. Serumda veya BAL sıvısında galaktomannan antijen değerleri artıyor veya daha önce negatifken pozitif olarak rapor ediliyorsa, hastada tedaviye dirençli bir mantar enfeksiyonu saptanırsa, en az sekiz günlük tedavi sonrası radyolojik olarak lezyon radyolojik olarak %25 veya daha fazla progresse oluyorsa tedavi başarısızlığı akla getirilerek ikincil seçenek tedaviler değerlendirilmelidir^(17, 18). İPA'da kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü gösterilmemiştir. Primer tedaviye yanıtı olmayan ciddi solunum yetmezliği ile giden olgularda kurtarma tedavisinde kombinasyon tercih edilebilir⁽¹⁹⁾. Ülkemizde azole dirençli *A. fumigatus* enfeksiyonu hematolojik

maligniteli hastalarda sık karşılaşılan bir sorun değildir⁽²⁰⁾. Bununla beraber vorikonazol kullanılırken farmakokinetiğinin özellikle yoğun bakım hastalarında hızlı değişimlere sahip olabileceği muhakkak göz önüne alınmalıdır. Terapötik ilaç düzeyi izlemi bu açıdan yol gösterici olabilir⁽²¹⁾.

Mukormukozis tedavisinde birinci seçenek lipozomal amfoterisin B'dir. Tedaviye refrakter olgularda posakonazol kullanılabilir. Uzun süreli idame tedavisinde oral posakonazol önemli bir yere sahiptir. Kandida enfeksiyonlarının empirik tedavisinde kaspofungin nütropenik ateş olgularında da etkili bir seçenektir. Mantar türünün ve antifungal duyarlılığının belirlenmesi sonrası uygun olgularda flukonazol idame tedavisinde kullanılabilir^(22, 23).

Nütropenik hastalarda latent herpes enfeksiyonlarının aktivasyonu sık karşılaşılan bir sorundur. Asiklovir ve valasiklovir Herpes Simpleks Tip 1 ve Tip 2 enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Sitomegalovirüs tedavisinde ilk seçenek gansiklovirdir; foskarnet ve sidofovir diğer tedavi alternatifleridir. Osetamivir influenza tedavisinde halen etkinliğini koruyan bir ilaçtır⁽⁶⁾.

Nütropenik ateş gelişme riski %20 ve üzerinde olan hastalarda hematopoetik büyüme faktörlerinin (Granülosit ve Granülosit/Monosit koloni stimüle edici faktör) profilaktik olarak kullanılması önerilirken, bu ürünlerin nütropenik ateş tedavisinde kullanılması önerilmez⁽⁷⁾.

Rutin immünoglobülin replasmanının sadece immünoglobülin G (IgG) düzeyinin 600 mg/dL'nin altına düştüğü kronik lösemi hastalarında enfeksiyonlardan korunmada etkin olduğu gösterilmiştir. Bunu dışındaki hastalarda belirgin IgG düşüklüğü ile beraber kısa süre içinde tekrarlayan iki veya daha fazla enfeksiyon atağı saptanırsa kullanılması önerilebilir⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. 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; 52 (4): e56-93.
- (2) Bow EJ. There should be no ESKAPE for febrile neutropenic cancer patients: the death of effective antibacterial drugs threatens anticancer efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 492-495.
- (3) Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, Sengeløv H, Mocroft A, Lundgren J, Helleberg M. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med*. 2020; 9 (9): 3033-3042.
- (4) Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A, Albasanz-Puig A, Helguera C, Bergas A, Gracia I, Sastre E, Suárez-Lledó M, Durà X, Jordán C, Marco F, Condom M, Castro P, Martínez JA, Mensa J, Soriano A, Carratalà J, Garcia-Vidal

Nütropenik Hastada Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyonların Önlenmesi

Nütropenik hastalarda çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarının mortalitesi yüksek seyretmektedir. Özellikle bu bakterilerin yaygın olarak bulunduğu yoğun bakım ünitelerinde hastalara temas öncesi el hijyeni büyük önem taşır. Diğer hastalarda kullanılan tıbbi araç ve gereçler uygun şekilde temizlenip dezenfekte edilmeden nütropenik hastalarda kullanılmamalıdır. Santral venöz kateter, arteriyel kateter ve üriner kateter zorunlu olmayan durumlarda kullanılmamalıdır. Her invaziv girişimin bu hastalar için yeni bir enfeksiyon kaynağı olabileceği göz önüne alınarak girişimsel işlemler planlanmalıdır. İhtiyaç kalmayan tüm invaziv araçlar en kısa sürede uzaklaştırılmalıdır. Çevre temizliğinin doğru ve etkili şekilde yapılması en az el hijyeni kadar yoğun bakımda tedavi gören hastaları antibiyotiklere karşı dirençli bakteriler ile enfekte olmasına engel olacaktır. Pozitif basınçlı ve "High Efficiency Particulate Air" (HEPA) filtreli odalar bu hastalar için küf mantarlarının oda havasını kontamine etmesine engel olarak etkin hava kontrolü sağlar⁽²⁴⁾. Antimikrobiyal tedavilerin süresinin gereksiz şekilde uzatılmaması dirençli bakteri enfeksiyonlarının gelişmesini önlemekte bir diğer önemli yaklaşımdır. Tüm bu önlemlerin korunma paketleri haline getirilerek uygulanmasının hem enfeksiyon gelişme riskini hem de antibiyotik kullanımını azalttığı yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^(25, 26).

Yoğun bakımda nütropenik ateş tanısı tedavi gören hastaların içerisinde enfeksiyon hastalıklarının yoğun bakım uzmanı liderliğinde mikrobiyoloji, mikoloji, göğüs hastalıkları, radyoloji, onkoloji-hematoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından izlenmesi bu kompleks tablonun çok daha etkin ve başarılı bir şekilde tedavi edilmesini sağlayacaktır.

- C. *Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Blood-stream Infection Presenting with Septic Shock. Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66 (2): e0174421.
- (5) Stephens RS. *Neutropenic Fever in the Intensive Care Unit. Oncologic Critical Care* 93: 1297-1311.
- (6) Moreno-Sanchez F, Gomez-Gomez B. *Antibiotic Management of Patients with Hematologic Malignancies: From Prophylaxis to Unusual Infections. Curr Oncol Rep.* 2022; 24 (7): 835-842.
- (7) Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, Frange P, Lafaurie M, Legrand M, Meert AP, Mokart D, Naudin J, Pene F, Rabbat A, Raffoux E, Ribaud P, Richard JC, Vincent F, Zahar JR, Darmon M. *Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). Ann Intensive Care.* 2016; 6 (1): 90.
- (8) Akdagli-Arikan S, Azap A, Demirkazık FB, et al. *Diagnostic tests in invasive fungal diseases and recommendations for their clinical use in hematological malignancies: A critical review of evidence and expert opinion (TEO-2). Turk J Hematol* 2014; 31: 342-356.
- (9) Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. *Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol.* 2015; 26 (1): 21-33.
- (10) Nucci M. *How I Treat Febrile Neutropenia. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021; 13 (1): e2021025.
- (11) Metan G, Akova M. *Nötropenik Hastalarda Enfeksiyonlar. (Editörler: Prof. Dr. Güner Söyletir, Prof. Dr. Ayşe Wilke, Prof. Dr. Mehmet Doğanay). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (4.baskı), sayfa: 654-660, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2017.
- (12) Cooksley T, Font C, Scotte F, Escalante C, Johnson L, Anderson R, Rapoport B. *Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. Support Care Cancer.* 2021; 29 (2): 1129-1138.
- (13) Kaya T, Dilek A, Özaras R, Balçık OS, Leblebicioğlu H. *COVID 19 and febrile neutropenia: Case report and systematic review. Travel Med Infect Dis.* 2022 May-Jun; 47: 102305.
- (14) Jenks JD, Prattes J, Frank J, Spiess B, Mehta SR, Boch T, Buchheidt D, Hoenigl M. *Performance of the Bronchoalveolar Lavage Fluid Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay With Cube Reader for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Multicenter Cohort Study. Clin Infect Dis.* 2021; 73 (7): e1737-e1744.
- (15) Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhardt D, Akova M; 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; 98 (12): 1826-35.
- (16) Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzhinger M, Koo S. *Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. PLoS One.* 2015; 10 (11): e0140930.
- (17) Nucci M, Anaissie E. *How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. Blood* 2014; 124: 3858-69
- (18) Slavin MA, Chen YC, Cordonnier C, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Lortholary O, Marty FM, Nucci M, Rex JH, Rijnders BJA, Thompson GR, Verweij PE, White PL, Hargreaves R, Harvey E, Maertens JA. *When to change treatment of acute invasive aspergillosis: an expert viewpoint. J Antimicrob Chemother.* 2021; 77 (1): 16-23.
- (19) McCarthy MW, Petraitis V, Walsh TJ. *Combination therapy for the treatment of pulmonary mold*

- infections. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11 (6): 481-489.
- (20) Ener B, Ergin Ç, Gülmez D, Ağca H, Tikveşli M, Aksoy SA, Otkun M, Siğ AK, Öğüncü D, Özhan B, Topaç T, Özdemir A, Metin DY, Polat SH, Öz Y, Koç N, Atalay MA, Erturan Z, Birinci A, Çerikçioğlu N, Timur D, Ekşi F, Genç GE, Fındık D, Gürcan Ş, Kalkancı A, Arikian-Akdagli S. Frequency of azole resistance in clinical and environmental strains of *Aspergillus fumigatus* in Turkey: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 77 (7): 1894-1898.
- (21) Kara E, Bakır Ekinci P, Metan G, Bayraktar Ekinçioğlu A, Pınar A, Akova M, Uzun Ö. Vorikonazol terapötik ilaç düzeyi izlemi: Bir üniversite hastanesi deneyimi. *FLORA* 2022; 27 (1): 183-8.
- (22) Shariati A, Moradabadi A, Chegini Z, Khoshbayan A, Didehdar M. An Overview of the Management of the Most Important Invasive Fungal Infections in Patients with Blood Malignancies. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 2329-2354.
- (23) Kanji JN, Laverdière M, Rotstein C, Walsh TJ, Shah PS, Haider S. Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54 (7): 1479-87.
- (24) Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (4): 579-85.
- (25) Evashwick E, Ben-Aderet MA, Almario MJ, Madhusudhan MS, Raypon R, Rome S, Desvignes K, Jessup J, Fawcett S, Grein JD. A novel intervention: Implementation of a neutropenic infection-prevention bundle and audit tool in an oncology unit. *Am J Infect Control*. 2022; 50 (4): 454-458.
- (26) Metan G, Uzun Ö, Telli Dizman G, Sönmezer MÇ, İnkaya AÇ, Hazırolan G, Akova M, Ünal S. Is there still a room for improvement in antimicrobial use in a setting where use of broad-spectrum antibiotics require approval of an infectious diseases physician? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022; 43 (6): 802-804.



ONKOLOJİ HASTALARINDA SEPSİS

Dr. Nahit Çakar⁽¹⁾, Dr. Emin Yalçın İnel⁽²⁾

(1) Koc Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

(2) Vehbi Koç Vakfı, Amerikan Hastanesi, Genel Yoğun Bakım Ünitesi

Özet:

Enfeksiyona karşı vücutta gelişen kontrolsüz bir yanıt olan sepsis ciddi bir tablodur. Her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir. Kanser hastaları da gerek primer patolojileri gerekse de kullanılan tedavilerin yan etkileri sonucunda enfeksiyona karşı risk altında olduklarından sepsis bu hasta grubu için de önemli bir problemdir. Tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımları yıllar içerisinde değişkenlik gösteren sepsiste erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Onkolojik hastalarda sepsis tedavisi normal popülasyona kıyasla belirgin farklılıklar içermemektedir.

Abstract:

Sepsis, a dysregulated immune response against infection, is a serious condition. Each year it affects millions of people. Due to their primary pathologies or side-effects arising from their antineoplastic therapies, oncologic patients are prone to infection and therefore sepsis is an important condition for them, as well. Eventhough the definitions and treatment strategies of sepsis have changed over time, early diagnosis and treatment is of paramount importance. Sepsis treatment in oncologic patients does not differ from normal population significantly.

Giriş

Sepsis enfeksiyona karşı konak organizmada gelişen yaşamı tehdit edici nitelikte organ disfonksiyonlarına sebep olan düzensiz ve kontrolsüz bir immün yanıttır⁽¹⁾. Sepsis, her yıl milyonlarca hastayı tehdit etmektedir. Etkilediği bireylerin altıda biri ila üçte biri arasında bir kısmında ölüme sebebiyet vermekte, septik şok varlığında ise bu oran %40'lara ulaşmaktadır⁽²⁻⁴⁾. 1990-2017 arasındaki vakaları inceleyen The Global Burden of Disease Çalışması yıllık yaklaşık 48,9 milyon sepsis vakası, bunlardan da 11 milyon ölüm bildirmiştir ve bu rakam dünya üzerindeki ölümlerin %19,7'sine denk gelmektedir⁽⁵⁾. Bu yıllar arasında mortalite oranının neredeyse % 53 azaldığı görülmektedir. Buna rağmen sepsis global olarak gerek hastalar gerekse de sağlık sistemleri açısından hala önemli bir tehditir.

Sepsisin Patofizyolojisi

Komplike olmayan ve lokalize enfeksiyonların aksine sepsis, bağışıklık sisteminin enflamasyon ve antienf-

www.kanservakfi.com

lemasyon arasındaki dengesinin çok yönlü bir şekilde bozulmasıyla seyredir. Proenflamatuar ve antienflamatuar yolların up-regülasyonu ile sistem genelinde sitokin, medyatör ve patojenlerle ilişkili moleküllerin salınımı, koagülasyon ve kompleman kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanır⁽⁶⁾.

Temel olarak endotoksinler, eksotoksinler, lipidler ve DNA parçacıkları gibi patojen kaynaklı moleküller patternlerin (PAMP) ya da immün sistem kaynaklı tehlikeyle ilişkili moleküller patternlerin (DAMP) algılanması sepsisin başlangıç sinyalıdır. Monosit ve antijen-sunucu hücreler (APC) üzerindeki toll-like reseptörleri aktive eden bu moleküller; B hücrelerindeki nükleer-faktör-kappa-B'nin (NF- κ B) hücre çekirdeğine translokasyonu yoluyla enflamasyon, hücre metabolizması ve adaptif immünite ile ilişkili IL-1, IL-12, IL-18, TNF-alfa ve interferon gibi ürünlerin transkripsiyonunu başlatarak sepsisi tetikler⁽⁷⁾. Bunlar ileriki aşamalarda interferon-gamma, IL-6, IL-8 gibi diğer sitokinleri,

kompleman ve koagülasyon yollarını tetikledikleri gibi negatif geribildirim yoluyla da adaptif immünite bileşenlerini down-regülasyona maruz bırakır⁽⁸⁾. Bu süreçler sepsisin erken safhalarında gerek proenflamatuar gerekse de antienflamatuar sitokinlerin yüksek serum seviyelerini de açıklamaktadır⁽⁹⁻¹¹⁾. Bu mekanizmalardan hangisinin baskın geleceği ise hastadan hastaya belirgin değişkenlik göstermektedir, dolayısıyla genetik yatkınlığın da süreç üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir⁽¹²⁾.

İmmünolojik yönden oluşan yukarıda bahsedilmiş tüm bu değişiklikler süreç boyunca mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte ilerleyici doku hasarı ve bunun sonucunda çoklu organ disfonksiyonuna sebep olur. Bu hasarın oluşumu temel olarak 5 mekanizmaya indirgenebilir:

1. Doku İskemisi

Metabolik otoregülasyondaki anlamlı bozulmalar dokuya oksijen sunumunu azaltmaktadır. Buna ek olarak reaktif oksijen ürünleri, litik enzimler ve nitrik oksid, endotelin, Platelet-derived growth factor ve platelet aktive edici faktör gibi vazoaaktif maddelerin artmış salınımı ile oluşan endotelial lezyonlar ve koagülasyon ile fibrinolitik sistemlerinin eşzamanlı aktivasyonu ile oluşan mikrosirkülatuvar lezyonlar da sürece katkıda bulunmaktadır. Mikrosirkülatuvar alanda eritrositlerin de rijid hale gelerek elastisitelerini kaybetmiş olmaları da doku iskemisinde rol oynar⁽¹³⁾.

2. Sitopatik Hasar

Salınan enflamatuar mediyatörler veya patojen mikroorganizmaların salgıladığı ürünler sonrası respiratuvar enzim komplekslerinin direkt inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondrial DNA yıkımı yoluyla “sepsisle indüklenen mitokondrial disfonksiyon” gelişebilir. TNF-alfa, endotoksin, nitrik oksid gibi maddelerin membranöz ya da mitokondrial protein yıkımı ya da disfonksiyonuna sebep olduğu, bunun mitokondrial yapının bozulmasına ve sonrasında da saatler içerisinde diğer organellerde de ölçülebilir değişikliklere sebep olabildiği gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Bunun sonucunda da mitokondrial elektron transportu, dolayısıyla enerji metabolizmasında bozulma ve sitotoksiste gelişir. Birçok hayvan modeli çalışmada sepsiste doku düzeyinde oksijen mitarının normal, hatta normalin üzerinde olduğu gösterilmiştir^(15,16). Bu da mitokondrial düzeyde oksijen kullanımında bozulmayı göstermektedir.

3. Programlı Hücre Ölümü

Mekanizmalarındaki Değişiklikler

Sepsiste apoptoz, piroptoz, nekroptoz, otofaji ve nekroz gibi mekanizmalar sepsis ile ilişkili medyatörlerin ya da patojenin direkt etkisi ile bozulur

4. İmmüno-supresyon

Birçok hastada sepsisin ileri aşamalarında aktive edici hücrelerin yüzey moleküllerinin downregülasyonu, bağışıklık hücrelerinin artmış apoptozu ve T ve B-lenfositlerin tüketimi de “immünoparalizi” oluşturarak bu hastaları nozokomiyal ve fırsatçı enfeksiyonlara ve viral reaktivasyonlara açık hale getirir^(17,18).

5. Koagülasyon Sisteminin ve Vasküler Endotelin Aktivasyonu

Sepsiste oluşan proenflamatuar stimülasyona ek olarak endotel hücrelerinin antikoagülan fonksiyonlarının kaybı ve Nötrofil Ekstrasellüler Tuzak (NET)’lerin etkisiyle DIC eğilimi artmaktadır.

Tüm bu mekanizmalar üzerinden oluşan doku hasarı ilerleyerek organ disfonksiyonlarına sebep olmaktadır. Dolaşım problemlerine ek olarak en sık etkilenen organ sistemi kapiller kan akımındaki bozulma, artmış vasküler permeabilite ve alveoler ödem sonrası sekonder ARDS gelişen akciğerlerdir^(19,20). Hipoperfüzyona ve hipoksemiye sekonder gelişen akut tubuler nekroz, sistemik hipotansiyon veya direkt sitokin etkisiyle böbrekler de sıklıkla sepsiste olumsuz etkilenir^(19,20). Mekanizması tam olarak belirlenememiş olsa da septik encefalopati genelde organ disfonksiyonları içerisinde ilk görülen tablo olduğu, hatta bazen sepsisin ilk bulgusu dahi olabileceği unutulmamalıdır.

Tanı Kriterleri

1991’de sepsis, enfeksiyon varlığında Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) kriterlerinden (Vücut sıcaklığı >38°C ya da <36°C, Kalp atım hızı >90/dak, Solunum sayısı >20/dak ya da PaCO₂ <32 mmHg, WBC >12000 ya da <4000 ya da >%10 immatür form) en az ikisinin saptanması üzerinden tanımlanmıştı. Buna eklenen organ disfonksiyonu mevcutsa tablo “ağır sepsis”, eğer sıvı resüsitasyonuna yanıtız hipotansiyon mevcutsa da “septik şok” olarak tanımlanmaktaydı. 2001’de bu tanımlar revize edilerek kriterler genişletilmiştir⁽²¹⁾ (**Tablo 1**).

2016’da yayınlanan konsensus ile sepsis kriterleri yeniden düzenlenmiş ve enfeksiyon varlığında Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorunun 2 veya üzerinde olması şeklinde tanımlanmış olsa da SOFA skorunun gerek çok da pratik olmaması gerekse de yoğun bakım klinisyenleri dışında yaygın olarak bilinmemesi neticesinde genel anlamda hasta başında kullanımı daha kolay olan, sıklıkla tekrar değerlendirmeye müsait ve mental durumda değişiklikler, sistolik arter basıncının <100 mmHg olması, dakika solunum sayısının >22/dak olması gibi kriterler üzerinden değer-

lendirilen Quick SOFA (qSOFA) skorlaması üzerinden tanımlanmaya başlanmıştır⁽¹⁾. qSOFA skorlaması sonrası iki veya üzeri kriter barındıran hastalar organ disfonksiyonu açısından daha dikkatli değerlendirilmeli ve gereğinde SOFA skorlaması ile tablo netleştirilmelidir. Yeni terminolojide “ağır sepsis” terimi kaldırılmış, “septik şok” ise uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncının 65 mmHg altında olması, dolaşısıyla vazopresör desteğe ihtiyaç duyulması ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L (ya da 18 mg/dL) üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (**Tablo 1**).

qSOFA ve SIRS kriterlerinin mortalite üzerindeki öngörü yetkinliğini değerlendirme açısından yapılan iki meta-analize göre qSOFA düşük duyarlılık ve yüksek özgüllük gösterirken, SIRS kriterleri ise yüksek duyarlılık ve düşük özgüllük göstermiştir^(22, 23). Ancak septik hastalarda yapılan bir çalışmaya göre SEPSIS-3 kriterleriyle sepsis ve septik şokun SEPSIS-1'e kıyasla daha erken ve daha özgül şekilde saptanabildiği görülmüştür⁽²⁴⁾.

Onkoloji Hastalarında Sepsis

Onkoloji hastalarında sepsis prevalansı açısından yapılan çalışmalardan yola çıkarak net bir sonuca varmak gerek zaman içerisinde sepsis kriterlerinin değişiklik göstermiş olması gerekse de çalışmaların dizaynlarının gösterdiği değişiklikler nedeniyle güçtür. Ancak eldeki çalışmalar değerlendirildiğinde sepsis veya septik şok insidansının %3 ile %57 arasında değişkenlik gösterdiği görülmektedir⁽²⁵⁻³¹⁾. Onkoloji hastalarında sepsis önemli bir yoğun bakıma yatış sebebidir⁽³²⁾. Sepsisli onkoloji hastaları altta yatan patolojiler yönünden incelendiğinde solid tümörler içerisinde gastrointestinal, akciğer ve meme kanserleri sepsisli hastalarda en sık görülen tiplerdir^(23, 33-36). Ancak genel olarak hematolojik maligniteler, solid tümörlere göre sepsis açısından daha yüksek risk barındırmaktadır^(34, 36).

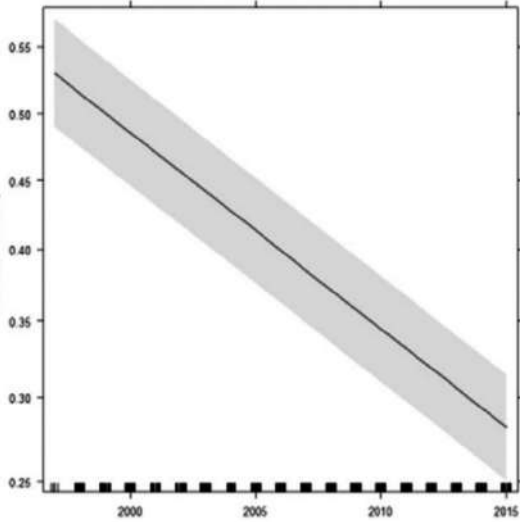
Azoulay ve ark. yaptıkları retrospektif çok merkezli bir çalışmada 1994-2015 yılları arasında yoğun bakımda takip edilmiş 4636 kanserli kritik hastanın 2062'sinde sepsis ya da septik şok tespit etmiş ve bunların %82,4'ünün hematolojik malignite hastası, %17,6'sının ise solid tümör hastası olduğu görülmüştür. Solid tümör hastalarının %48,1'inde metastaz mevcutken yine solid tümör hastalarının %58,3'ünün yoğun bakım yatışı öncesindeki son 4 hafta içerisinde kemoterapi almış olduğu görülmüştür. 30 günlük mortalite %39,9 olarak saptanmıştır. 2000 yılı öncesi dönemde bu oran %55'e yakinken 2015'e geldiğinde %30'un altına indiği görülmektedir (**Tablo 2**)⁽³⁶⁾. Görüldüğü üzere kanser dışı hastalarda olduğu gibi kanser hastalarında

Tablo 1: Sepsis kriterlerinin zaman içerisindeki değişimi^(1, 21)

SEPSİS-1 (1991)	SEPSİS-2 (2001)	SEPSİS-3 (2016)
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): • Vücut sıcaklığı > 38°C ya da < 36°C • Kalp atım hızı > 90/dak. • Solunum sayısı > 20/dak. ya da PaCO ₂ < 32 mmHg • WBC > 12000 ya da < 4000 ya da > %10 immatür form	• Dökümanite enfeksiyona ek aşağıdakilerin bazıları Genel parametreler: • Vücut sıcaklığı > 38.3°C ya da < 36°C • Kalp atım hızı > 280 yukarı • Takipne > 30/dak. • Mental durumda değişiklikler • Anlamlı ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saatte > 20 mL/kg) • Hiperglisemi (> 100 mg/dL, diabet tanısı yoksa) Inflamatuvar parametreler: • WBC > 12000 ya da < 4000 ya da > %10 immatür form • Plasma CRP ve PCT normal değerin > 280 yukarı Hemodinamik parametreler: • Hipotansiyon (SAB < 90 mmHg. OAB < 70 mmHg. ya da yaşa göre beklenen değerlerin 280 aşağısı) • Kardiyak indeks > 3.5 L/dak./m ² Organ disfonksiyonu ile ilgili bulgular: • Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FIO ₂ < 300) • Akut ölçüleri (saatlik dürez < 0.5 mL/kg ya da en az 2 saatlik süre boyunca < 45 mL/saat • Kreatininde 20.5 mg/dL artış • Koagülasyon bozuklukları (NR > 1.5 ya da aPTT > 60 s) • İleus • Trombositopeni (PLK < 100,000 µL) • Hiperbilirubinemi (>4 mg/dL veya 70 mmodL) Doku perfüzyonu ile ilişkili parametreler: • Hiperlaktasemi (>3 mmodL) • Azalmış kapiller geridolum ya da beneklenme	qSOFA: • Mental durumda değişiklikler • Sistolik arter basıncı < 100 mHg • Dakika solunum sayısı > 22/dak. 2 ya da daha fazlası mevcutsa qSOFA pozitif kabul edilir ve dökümanite ya da şüphelenilen enfeksiyon varlığında sepsis düşünülür. Septik şok: Sepsis varlığında uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB ≥ 65 mmHg'ya ulaşabilmek için vazopresöre ihtiyaç duyulması ve laktat > 2 mmol/L (18 mg/dL)

da sepsis mortalitesi yıllar içerisinde azalma eğilimi göstermektedir. Kanıtlanması güç olsa da giderek artan farkındalık, erken tanı olanakları ve daha etkin tedavi stratejilerinin bunda payı olduğu düşünülebilir.

Tablo 2: Yıllara göre onkolojik hastalardaki sepsis mortalitesinin değişimi⁽³⁶⁾



Gerek onkolojik patolojilerin direkt etkisi, gerekse de kullanılan tedavilerin yan etkileriyle oluşan immün baskılanma neticesinde onkoloji hastaları normal popülasyona göre sepsis açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar^(37, 38). Uzun süren tedavi süreçlerinde kullanılan kateterler, drenler, sondalar, vb. girişimler de enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Sepsisin mortalitesi de bu hasta grubunda daha yüksek seyretmektedir^(39, 40). Kemoterapi ve radyoterapi nötrofil ve monositlerin kemotaksis ve fagositoz kapasitesini azaltmaktadır⁽⁴¹⁾. Ek olarak organ ve doku fonksiyonlarında yarattıkları fonksiyon bozukluğu sonucunda enfeksiyona karşı ilk yanıtı olumsuz etkilemektedirler⁽⁴²⁾.

Onkolojik hastalarda nötropeni sepsis açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Ağır nötropeni (nötrofil sayısı $<500/\mu\text{L}$) ve 7 günden uzun süren nötropeni, enfeksiyon ve potansiyel olarak sepsis gelişimi açısından anlamlı olarak riski yükseltmektedir⁽³⁶⁾. Sepsiste nötropeninin sağkalım üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların bir kısmı nötropeni varlığı ya da süresinin kanserli kritik hastalarda sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisini gösterememiş^(36, 43, 44), yapılan bir meta-analiz ise nötropeni varlığını artmış mortalite ile ilişkilendirmiştir⁽⁴⁵⁾.

Mortalite ile sıklıkla ilişkilendirilen faktörler altta yatan hastalık (hematolojik maligniteler), bununla ilişkili paramterler (kontrol altına alınamayan kanser, zayıf performans durumu), ve bir veya daha fazla organ disfonksiyonudur⁽⁴⁶⁾. Malnutrisyonun da bakteriyemi durumlarında erken ve genel mortalitede etkili olabildiği gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾.

Başlangıçta yetersiz ya da uygun olmayan ampirik antibiyoterapi de septik hastalarda mortalite açısından önemli bir bağımsız risk faktörüdür⁽⁴⁶⁾.

Onkoloji hastalarında septik şok kriterleri açısından değerlendirme yapıldığında sadece vazopressör ihtiyacı olup olmamasının sürviye etkisi temelinde yapılan karşılaştırmalarda kontrol grubu ile anlamlı farklılık bulunmuyorken, 2 mmol/L üzerinde hiperlaktatemi varlığının kötü sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür⁽⁴⁷⁾.

Onkoloji hastalarında sepsisle ilişkili organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesi normal popülasyona göre daha büyük zorluklar barındırmaktadır. Örneğin bir akciğer kanseri hastası herhangi bir septik süreç içerisinde olmasa da takipneik seyredebilmekte, hepatoselüler karsinom hastasında da sepsisten bağımsız olarak aynı şekilde yüksek bilirubin seviyeleri saptanabilmektedir. Benzer şekilde bazı agresif hematolojik hastalıklar tümör hücreleriyle doku infiltrasyonu, anatomik kompresyon etkisi, bozulmuş koagülasyon, intrasellüler metabolit salınımı ve hemofagositik lenfositosis gibi etkilerle multiple organ disfonksiyonuna sebep olabilmektedir^(48, 49). Mevcut antineoplastik tedavilerden bazıları sepsisi taklit eden sistemik enflamatuvar sendromlara da neden olmaktadır⁽⁴⁶⁾. Dolayısıyla klinisyen, onkoloji hastalarında sıklıkla çoklu patofizyolojik süreçlerin iç içe geçtiği klinik senaryolarla karşı karşıya kalmaktadır.

Sepsis hastalarının septik süreçlerin sonrasında enfeksiyona olduğu gibi kardiyovasküler problemlere ve kansere de daha yatkın hale geldikleri bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾. Epidemiyolojik çalışmalarda malignite tanısı konulmadan bir yıl ya da öncesinde ağır enfeksiyon geçiren hastalarda miyelodisplastik sendrom, multiple miyelom ve akut miyeloid lösemi gibi hastalıkların insidansında artış gözlenmiştir. Bu ilişki meme kanseri, prostat kanseri, tiroid kanseri, malign melanom ve lenfoproliferatif malignitelerde gösterilemediği gibi tam tersine bunların gelişim riskinin düştüğü görülmüştür⁽⁵¹⁾, ancak bu düşüşün sepsisin gerçek anlamda koruyucu bir rolüyle mi yoksa kanser taramalarındaki zaafarla mı ilişkili olduğu net değildir.

Kanser cerrahisi geçiren hastalarda gelişen sepsis sonrasında gözlenen tümör rekürrensinde ve uzun dönem mortalitesindeki artış, enfektif süreçlerle tetiklenen immün baskılanmanın malign tümörlerin gelişimi ve büyümesi için uygun bir ortam sağlayabileceği düşüncesini doğurmuştur⁽⁵⁰⁾.

Postseptik hastalarda taburculuk sırasında dahi serumda yüksek seviyelerde bulunan IL-6, IL-10, sPDL-1 seviyeleriyle değerlendirilen persistan subklinik immü-

nite değişiklikleri, sonrasındaki bir yıl içerisinde gelişen kardiyak problemler, yeni gelişen kanser ve ölümlle ilişkilendirilmiştir⁽⁵²⁾. Ancak yeni bir enfektif uyarana maruz kalınmadığı takdirde bu marker'ların seviyelerinin altı ay ila 1 sene içerisinde genellikle düştüğü düşünüldüğünde yeni gelişen kanserlerin sepsisle ilişkisi şüphelidir⁽⁵³⁾.

Sepsisin proonkojen etkisi polimikrobiyal peritonite maruz bırakılan farelere sonrasında malign tümör hücreleri inoküle edilerek oluşturulan hayvan modellerinde gösterilebilmiştir. Septik hayvanlarda nonseptik hayvanlara göre hızlanmış tümöral büyüme görülmüştür⁽⁵⁴⁾.

Tüm bu epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar ışığında sepsis ve kanser riski arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konamasa da dikkate değer görülmektedir ve hastada kanser açısından risk faktörleri değerlendirilirken geçirilmiş sepsisin de anamnezde dikkate alınması yanlış bir yaklaşım olmayacaktır. Bu çerçevede postseptik hastaların kanser gelişimi açısından yakın takibe alınması da bir seçenek olabilir.

Sepsisin olası proonkojen etkilerinin aksine mevcut tümörler üzerinde antitümöral etki gösterebildiğine dair bildiriler de mevcuttur. 1890'lı yıllarda W. Coley, ağır streptokoksik enfeksiyon geçiren sarkomlu bir hastasında spontan remisyona bildirmiştir. Coley, bu gözlem sonrasında bakterilerden elde ettiği "Coley toksini" kullanımının diğer kanser hastalarında da antitümöral etkisini gösterebilmiştir⁽⁵⁰⁾. Bunun da ötesinde 1890-1960 arası renal kanser, over kanseri, meme kanseri ya da yumuşak doku sarkomu tanımlı 128 hastada uygulanan cerrahi ve Coley toksini sonrasındaki sürvi ile 1980'li yıllarda 1675 hastada kullanılan radyoterapi dışı konvansiyonel tedavilerle elde edilen sürvi benzerdir⁽⁵⁵⁾. Daha yakın dönemde de ağır bakteriyel enfeksiyon geçiren onkoloji hastalarında beklenmeyen remisyonlar bildirilmiştir⁽⁵⁶⁾. Bu gözlemler, öncesinde malign tümör hücresi inoküle edilmiş hayvanlarda oluşturulan çeşitli deneysel sepsis modelleri sonrasında gösterilen tümör büyümesindeki inhibisyon ile de uyumludur⁽⁵⁷⁾.

Sepsis, tedavi edilebilse dahi gerek hastanın fonksiyonel durumunun bozulması gerekse de organ disfonksiyonlarının beklenenden uzun seyredebilmesi sonucunda hastaların onkolojik tedavilerini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir⁽⁴⁶⁾.

Tedavi

Sepsiste erken tanı ve buna uygun müdahaleler hayat kurtarıcı niteliktedir.

Onkolojik hastalarda sepsis tedavisi non-onkolojik hastalardan genel anlamda farklılık göstermemektedir⁽⁵⁸⁾. Ancak altta yatan kanser durumu terminal bo-

yutta olan hastalar, yoğun bakım takibi gerektiren "ileri tedavi süreci" açısından istisna oluşturabilmektedir. Hiçbir hasta, rızası olmadan yoğun bakıma alınmamalı, hastanın yaşam sonuna ilişkin kararlarına saygı gösterilmeli ve bu gibi durumlarda gerek hasta gerekse de ailesi ile prognoz detaylı bir şekilde konuşulduktan sonra yol haritası çizilmelidir.

Genel anlamda en son yayınlanan Surviving Sepsis Campaign Yönergesine göre sepsis tedavisinde dikkate alınması gereken faktörler aşağıdaki gibidir⁽⁵⁹⁾. (İngilizcede "recommend" ve "suggest" kelimeleri arasındaki derin anlamsal farklılığı dilimizde net ifade etmek güç olduğundan yazımızda "recommend" yerine "tavsiye edilir" ya da "önerilir", "suggest" yerine ise "düşünülebilir" ifadesi kullanılacaktır):

Sepsis tanısı konduktan sonra tedavinin olabileceği en erken şekilde başlatılması gerekmektedir.

Gerekli kültürlerin alınmasıyla birlikte uygun ampirik antibiyoterapinin mümkünse ilk 1 saat içerisinde başlatılması, ya da şüphelenilen odak açısından yapılabiliyorsa girişimsel olarak kaynak kontrolü önerilir. Ampirik antibiyoterapinin içeriği hastanın kişisel risk faktörleri, olası enfeksiyon odağı ve uzun süredir hastanede yatan bir hastada ise hastanenin kendi florası da gözönünde bulundurularak belirlenmelidir. Sepsis süreci boyunca hastaların enfeksiyon kaynağı açısından sürekli yeniden değerlendirilmesi ve veriler rehberliğinde mümkünse ampirik antibiyoterapi de-eskale edilerek hedefe yönelik antimikrobiyal ajanlara geçilmesi önerilir. Tanı konduğu anda hastada bulunan ve olası enfeksiyon odağı olabilecek kateterlerin, yenileri takıldıktan sonra çıkarılması tavsiye edilir.

Sepsis ya da septik şok saptanan hastalarda ilk 3 saat içerisinde ideal vücut ağırlığı baz alınarak 30 mL/kg ile sıvı resüsitasyonu düşünülmelidir. Bu aşamada kristalloid solüsyonların tercih edilmesi önerilir. Kristalloid solüsyonlar açısından da izotonik yerine dengeli solüsyonların kullanımı düşünülmelidir. Buna ek olarak yüksek volümlerde serum verilen hastalarda albumin kullanımı da düşünülmelidir. Albumin dışındaki kolloid solüsyonların kullanımı önerilmemektedir. Tek başına santral ven basıncı (CVP), kalp atım hızı, kan basıncı gibi parametrelerle sıvı resüsitasyonu etkin şekilde yönlendirilemeyeceğinden pasif bacak kaldırma, sıvı bolusuna yanıt, stroke volume (SV), stroke volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV) ya da ekokardiografi gibi dinamik ölçüm ve parametrelerle ve laktat seviyesindeki değişikliklerle sıvı resüsitasyonunun yönlendirilmesi düşünülmelidir. Bu doğrultuda şok tablosundaki hastalarda kapiller geri dolumun da

değerlendirilmesi düşünülmelidir. Sepsis ya da septik şok hastalarında liberal ya da restriktif sıvı stratejilerini kıyaslayan yeterli veri bulunmadığından herhangi bir tavsiyede ise bulunulmamaktadır. Ancak vurgulamak gerekir ki bu tartışma, başlangıç aşamasındaki sıvı resüsitasyonunu kapsamamaktadır. İlk 24 saat içerisindeki bu boluslar ya da gereğinde vazopressörlerle hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra perfüzyon parametreleri ve hemodinamik parametreler rehberliğinde kristalloid infüzyonlarının miktarı azaltılabilir.

Sıvı resüsitasyonunun ortalama arter basıncını (OAB) 65 mmHg üzerine çıkarmakta yetersiz kaldığı durumlarda vazopressör desteğe başlanmalı ve OAB için 65 mmHg hedef değer olarak belirlenmelidir. Vazoaktif ajan olarak noradrenalin önerilmektedir, teminde zorluk yaşıyorsa dopamin ya da adrenalin düşünülmeli ancak bunların kardiyak aritmiler açısından etkileri gözardı edilmemelidir. 0.25-0.5 µg/kg/dak'lık noradrenalin dozlarına rağmen stabilizasyon sağlanamayan durumlarda dozu daha da arttırmak yerine vazopressinin de tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Vazopressin eklenmesine rağmen hala hemodinamik instabilite mevcutsa adrenalin eklenmesi düşünülmelidir. Terlipressin kullanımı ise önerilmemektedir. Kardiyak disfonksiyonu olan septik şok hastalarında noradrenaline ek olarak dobutamin, ya da sadece adrenalin kullanımı düşünülmelidir. Levosimendan kullanımı ise düşünülmemelidir.

Şok tablosundaki hastalarda santral ven kateteri takılana kadar uzun bir süre geçecekse vazopressör desteğin periferik kateterler aracılığıyla başlatılması düşünülmelidir.

Nötropenik sepsis hastalarında G-CSF ya da GM-CSF'in rutin kullanımının nötropeniden çıkış aşamasında akut akciğer hasarı (ALI) ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişimi riskini arttırdığına dair nadir de olsa bildiriler olduğundan bunların kullanımı önerilmemektedir⁽⁵⁸⁾. Yan etkilerden çekinilerek formüle edilmiş bu tavsiyeye ters düşse de kliniğimizdeki deneyimlerimizden yola çıkarak gerek nötropenik septik hastalarda bu gibi respiratuar komplikasyonları şu ana dek yaşamamış olmamız gerekse de sepsisin rezolüsyonunun ancak lökosit sayısında belirgin bir artış sağlandıktan sonra hız kazandığını gözlemlediğimizden onkolojik sepsis hastalarında eğer nötropeni mevcutsa stimülan faktörleri hematoloji rehberliğinde kullanmakta olduğumuzu belirtmek isteriz.

Solunum desteği açısından sepsis hastalarındaki yaklaşım klasik solunum yetersizliği vakalarından farklılık göstermemektedir.

Vazopressör ihtiyacı ≥ 0.25 mcg/kg/dak'nın üzeri dozlarda en az 4 saat süren hastalarda günlük 200 mg hidrokortizon kullanımı sürekli infüzyon ya da 4x50 mg olacak şekilde düşünülebilir. Intravenöz İmmünoglobulin (IVIG) kullanımı ise düşünülmemelidir.

Polimiksin-B ile hemoperfüzyona ilişkin yeterli veri bulunmadığından kullanılması düşünülmemelidir. Özel sitokin filtreleri ile uygulanan sitokin adsorbsiyon işlemleri ile ilgili bilimsel veri kısıtlı olduğundan herhangi bir görüş bildirilmemiştir.

Eritrosit transfüzyonu açısından restriktif yaklaşım tavsiye edilirken transfüzyonların sadece hemogloblin seviyesi rehberliğinden ziyade hastanın genel klinik bulguları doğrultusunda yapılması önerilmektedir.

Stres ülseri profilaksisi ise gastrointestinal kanama riski barındıran septik hastalarda düşünülmelidir.

Venöz tromboemboli profilaksisi açısından herhangi bir kontraendikasyon bulunmayan hastalarda farmakolojik profilaksi kuvvetle tavsiye edilmekte ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması önerilmektedir. Farmakolojik profilaksiye ek olarak mekanik profilaksi ise düşünülmemelidir.

Septik hastalarda kan şekerinin ≥ 180 mg/dL olduğu durumlarda insülin tedavisine başlanması ve 144-180 mg/dL aralığının hedef alınması tavsiye edilmektedir.

Bikarbonat replasmanının ise sadece kan pH ≤ 7.2 ise ve eşzamanlı akut böbrek hasarı mevcutsa kullanımı düşünülmelidir.

Septik hastalarda C Vitamini kullanımı düşünülmemelidir.

Onkoloji hastaları gerek altta yatan hastalıkları gerekse de aldıkları antineoplastik tedavilerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri düşünüldüğünde enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda özellikle de immün yetersizlik durumlarında uygulanacak hijyen, etkin koruyucu izolasyon, hasta ve çalışanların bu yönde eğitimi ve uygun hastalarda antibiyotik profilaksisi uygulanması gibi önlemlerle septik süreçlerin önüne geçmek mümkündür. Dolayısıyla koruyucu önlemler, sepsisin hasta üzerindeki yıkıcı etkileri ve sağlık sistemleri üzerinde oluşturacağı işgücü ve maliyet yükü açısından değerlendirildiğinde onkolojik hastaların bakımında önemli bir bileşendir⁽⁶⁰⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. JAMA 2016; 315: 801-810
- (2) Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; *International Forum of Acute Care Trialists: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations*. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 259-272
- (3) Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al: *Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med 2020; 46: 1552-1562
- (4) Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al; *CDC Prevention Epicenter Program: Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014*. JAMA 2017; 318: 1241-1249
- (5) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al; *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study*. Lancet 2020; 395: 200-11
- (6) Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. *Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis*. Semin Immunopathol. (2017) 39: 517-28.
- (7) Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. *Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research*. Lancet Infect Dis. (2019) 19: e422-e36.
- (8) Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. *Sepsis and septic shock*. Nat Rev Dis Primers. (2016) 2: 16045.
- (9) Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. *Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock*. Europ Cytokine Netw. (2011) 22: 82-7.
- (10) Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al. *A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis*. Cytokine. (2012) 57: 332-6.
- (11) Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, et al. *Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis*. In vivo. (2013) 27: 669-84.
- (12) Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. *Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4: 444.
- (13) Kirschenbaum LA, Aziz M, Astiz ME, et al. *Influence of rheologic changes and platelet-neutrophil interactions on cell filtration in sepsis*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1602.
- (14) Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, et al. *Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity*. Crit Care Med 2002; 30: 276.
- (15) VanderMeer TJ, Wang H, Fink MP. *Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock*. Crit Care Med 1995; 23: 1217.
- (16) Rosser DM, Stidwill RP, Jacobson D, Singer M. *Cardiorespiratory and tissue oxygen dose response to rat endotoxemia*. Am J Physiol 1996; 271: H891.
- (17) Tang BM, Huang SJ, McLean AS. *Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review*. Crit Care. (2010) 14: R237.
- (18) Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. *Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock*. Europ Cytokine Netw. (2011) 22: 82-7.
- (19) Luche JM. *Pathogenesis and management of septic shock*. Chest 1987; 91: 883
- (20) Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. *Endotoxin-induced organ injury*. Crit Care Med 1993; 21: S19
- (21) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med 2003; 29: 530.
- (22) Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al. *Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection*. Ann Intern Med (2018); 168: 266-211.
- (23) Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. *Performance of the quick Sequential (sepsis-related)*

- Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* (2018); 22: 28.
- (24) Scheer CS, Kuhn SO, Fuchs C, et al. Do sepsis-3 criteria facilitate earlier recognition of sepsis and septic shock? A retrospective cohort study. *Shock* 2019 Mar; 51 (3): 306
- (25) Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, Molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010 Feb; 65 (2): 333-41.
- (26) Ha YE, Kang CI, Cha MK, Park SY, Wi YM, Chung DR, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents*. (2013) 42; 5: 403.
- (27) Gudiol C, Albasanz-Puig A, Laporte-Amargós J, Pallarès N, Mussetti A, Ruiz-Camps I, et al. Clinical predictive model of multidrug resistance in neutropenic cancer patients with bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 Mar 24; 64 (4): e02494-19.
- (28) Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *J Infect*. 2016 Oct; 73 (4): 336-45.
- (29) Tofas P, Skiada A, Angelopoulou M, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: analysis of 50 cases. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Apr; 47 (4): 335-9.
- (30) Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballaro D, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 10; 17 (1): 203.
- (31) Van de Louw A, Cohrs A, Leslie D. Incidence of sepsis and associated mortality within the first year after cancer diagnosis in middle aged adults: A US population-based study. *PLoS One*. 2020 Dec 28; 15 (12): e0243449.
- (32) Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JVR, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care*. 2012 Jun; 27 (3): 301-7.
- (33) Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004 Oct; 8 (5): R291-8.
- (34) Roze des Ordon AL, Chan K, Mirza I, Townsend DR, Bagshaw SM. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study. *BMC Cancer*. 2010 Sep 28; 10: 516.
- (35) Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, Caruso P, Torrelly AP, Eliezer S, et al. Sepsis-associated outcomes in critically ill patients with malignancies. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug; 12: (8): 1185.
- (36) Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium-a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1; 31 (22): 2810-8.
- (37) Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006 Jun; 129 (6): 1432-40.
- (38) Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care Crit Care*. 2009; 13 (1): R15.
- (39) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul; 29 (7): 1303-10.
- (40) Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, et al. Epidemiology and Outcomes of Cancer-Related versus Non-Cancer-Related Sepsis Hospitalizations. *Crit Care Med*. 2019 October; 47 (10): 1310.
- (41) Mendonça MA, Cunha FQ, Murta EF, Tavares-Murta BM. Failure of neutrophil chemotactic function in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May; 57 (5): 663-70.
- (42) Karvunidis T, Chvojka J, Lysak D, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, et al. Septic shock and chemotherapy-induced cytopenia: effects on mi-

- crocirculation. *Intensive Care Med.* 2012 Aug; 38 (8): 1336-44.
- (43) Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000 May; 28 (5): 1322-8.
- (44) Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med.* 2014 Oct; 40 (10): 1409-28.
- (45) Georges Q, Azoulay E, Mokart D, et al. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. *Crit Care.* 2018 Dec 4; 22 (1): 326.
- (46) Guidol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratala J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 31; 8: 636547.
- (47) Lopez R, Perez-Araos R, Baus F, et al. Outcomes of septic shock in cancer patients: Focus on Lactate. *Front Med (Lausanne).* 2021 Apr 26; 8: 603275.
- (48) Moreau AS, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014 Nov; 55 (11): 2556-63.
- (49) Cherrualut M, Le Goff M, Tamburini J, Pène F. Urgent chemotherapy in sepsis-like shock related to hematologic malignancies. *Crit Care Med.* 2018 May; 46 (5): e465-e468.
- (50) Mirouse A, Vigneron C, Llitjos JF, Chiche JD, Mira JP, Mokart D, Azoulay E, Pène F. Sepsis and Cancer: An Interplay of Friends and Foes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Dec 15; 202 (12): 1625-1635.
- (51) Liu Z, Mahale P, Engels EA. Sepsis and risk of cancer among elderly adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 717-724.
- (52) Yende S, Kellum JA, Talisa VB, et al. Long-term host immune response trajectories among hospitalized patients with sepsis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198686.
- (53) Zorio V, Venet F, Delwarde B, et al. Assessment of sepsis-induced immunosuppression at ICU discharge and 6 months after ICU discharge. *Ann Intensive Care.* 2017; 7: 80.
- (54) Mota JM, Leite CA, Souza LE, et al. Post-sepsis state induces tumor-associated macrophage accumulation through CXCR4/CXCL12 and favors tumor progression in mice. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4: 312-322.
- (55) Richardson MA, Ramirez T, Russell NC, Moyer LA. Coley toxins immunotherapy: a retrospective review. *Altern Ther Health Med.* 1999; 5: 42-47.
- (56) Maywald O, Buchheidt D, Bergmann J, et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection-case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 2004; 83: 189-194.
- (57) Vigneron C, Mirouse A, Merdji H, et al. Sepsis inhibits tumor growth in mice with cancer through Toll-like receptor 4-associated enhanced Natural Killer cell activity. *Oncol Immunology* 2019; 8: e1641391.
- (58) Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2019 May; 98 (5): 1051-1069.
- (59) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov; 47 (11): 1181-1247.
- (60) Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis.* 2013 Aug; 57 (4): 579-85.



KANSERLİ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Dr. Murat Sungur

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Özet:

Kanser hastalarının yoğun bakım sürecinde akut böbrek hasarı sık görülür. Bu hastalarda renal replasman tedavisi ihtiyacı diğer hasta gruplarına kıyasla daha sık gelişir. Akut böbrek hasarı için birçok risk faktörü bulunmasına rağmen, şiddetli sepsis, hipertansiyon öyküsü, nefrotoksik ajanlara maruz kalma, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği ve tümör lizis sendromu bu hasta grubu için daha sık karşılaşılan risk faktörleridir. Bu hastalarda, mortalite kanser olmayan akut böbrek hasarı olan yoğun bakım hastalarına göre daha yüksektir. Bu hasta grubunda renal replasman tedavisinin hangi yöntem ile yapıldığı genel olarak mortalite üzerine belirleyici değildir ve hastaların ek özelliklere göre uygun yöntem seçimi yapılmalıdır.

Abstract:

Acute kidney injury is common in cancer patients in the intensive care unit. The need for renal replacement therapy develops more frequently in these patients compared to other patient groups. Although there are many risk factors for acute kidney injury, severe sepsis, history of hypertension, exposure to nephrotoxic agents, pre-existing chronic renal failure and tumor lysis syndrome are more common risk factors for this patient group. Mortality is higher in these patients than in intensive care patients with non-cancer acute kidney injury. The method of renal replacement therapy in this patient group is generally not determinative on mortality, and the appropriate method should be selected according to the additional characteristics of the patients.

Giriş

Genel olarak yoğun bakım hastalarında kritik hastalık sürecine böbrek yetmezliğinin eklenmesinin mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Yoğun bakıma başvuru anında son dönem böbrek hastalığı (SDBH), artan YBÜ mortalitesi ile ilişkiliyken, renal replasman tedavisi gerektiren Akut Böbrek Hasarının (ABH) prognozu, genellikle %50'yi aşan kısa vadeli mortalite oranları ile SDBH'dan çok daha kötüdür. Mortaliteye ek olarak, ABH'dan kurtulan hastaların, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kısa veya uzun süreli bakım tesislerinde bakım ihtiyacı duyacak şekilde işlevsel bozulma dahil olmak üzere önemli morbidite geliştirmeleri daha ola-

sıdır⁽¹⁾. ABH'nın kanserli yoğun bakım hastalarında da mortalite ve morbiditeyi artıracağı bilinmektedir. Hastanede yatan kanserli hastalarda, kanserli olmayanlara göre ABH riski yaklaşık dört kat yüksektir⁽²⁾. Bu artmış risk ile birlikte bu hastalarda da diğer hastalar gibi, ABH yoğun bakım mortalitesini artırır⁽³⁾.

ABH ve elektrolit bozuklukları, kanserli bir hastada ortaya çıkan böbrek hastalığının en yaygın biçimleridir. ABH'nın kanserli yoğun bakım hastaları dışı hasta gruplarında olduğu gibi en iyi bilinen nedenleri; önceden var olan KBH, kusma veya ishale bağlı hücre dışı volüm azalması, üriner obstrüksiyon, sıvı ve elektrolit bozuklukları, kontrast nefropatisi, nefrotoksik ilaçlar;

özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotiklere maruz kalmaktır. Ayrıca bu maruziyetlerin diyabetes mellitus veya hipertansiyon gibi predispozan durumların varlığında gelişmesi daha ciddi bir risk oluşturur. Bunlara ilave olarak kanser hastalarında bazı antikanser tedaviler (hedefe yönelik olanlar dahil) ve tümör lizis sendromu (TLS) ABH'na neden olabilmektedir^(4, 5).

Kanserli Hastalarda Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Serum kreatinin seviyeleri, yaş, kas kütlesi, protein alımı ve ırk gibi etkileyici faktörler nedeniyle glomerüller filtrasyon oranı (GFR) ile sadece kabaca ilişkilidir. Ek olarak, idrarda kreatinin atılımının önemli bir oranı proksimal tübül sekresyondan kaynaklanmaktadır, bu da sadece serum kreatinin kullanıldığında GFR'nin hatalı olarak fazla tahmin edilmesine yol açabilir. Bu nedenle, GFR'yi daha iyi değerlendirmek için ya GFR tahmin denklemleri (bu kafa karıştırıcı faktörlerin bazılarını ayarlayan) ya da ölçülen kreatinin klirensi kullanılmaktadır⁽⁶⁾. Cockcroft-Gault formülü kullanılarak kreatinin klirensi hesaplanan bir çalışma, normal serum kreatinin ölçümleri olan kanserli hastalar arasında, bu formül ile kreatinin klirensi hesaplandığında, 5 hastadan 1'inde asemptomatik böbrek yetmezliği olduğunu göstermiştir⁽⁷⁾.

Sistatin C (CysC), tüm çekirdekli hücrelerde nispeten sabit bir seviyede üretilen ve glomerüller tarafından serbestçe filtrelenen 13 kDa'lık bir sistein proteaz inhibitörüdür ve renal tübüller tarafından ne salgılanır ne de geri emilir. Katabolize olduktan sonra neredeyse tamamı tübüller tarafından geri emilir. Yaklaşık 2 saatlik bir yarılanma ömrü ile serum CysC, GFR'yi kreatinininden daha iyi yansıtır. CysC nispeten karardır ve Scr'nin maliyeti serum kreatinine göre fazla olmasına rağmen otomatik analizörlerle doğru bir şekilde ölçülebilir⁽³⁾.

Yeni Biyobelirteçler

ABH için temel olarak üç grupta yeni biyobelirteçler geliştirilmiştir:

Birinci grup, nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) ve IL-6 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere inflamatuvar biyo belirteçlerdir.

İkinci grup, böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), karcinogen yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), sodyum/hidrojen değiştirici 3 (NHE-3) ve Netrin 1 gibi hücre hasarı biyo belirteçlerini içerir.

Üçüncü grup, metalloproteinaz-2'nin idrar doku inhibitörü (TIMP-2) ve insülin benzeri büyüme faktörü

bağlayıcı protein 7 (IGFBP-7) gibi hücre döngüsü belirteçlerinden oluşur.

Ancak bu üç grup belirteç içinde yoğun bakımdaki kanser hastalarında kullanımını kısıtlayan önemli faktörler vardır. Bunlar kansere ve eşlik eden enfeksiyonlar başta olmak üzere kritik hastalık süreçlerine bağlı oluşan inflamasyon cevabının birinci grup belirteçlerin kullanımını kısıtlar. Hızlı büyüyen ve buna bağlı hücre ölümü yaşanan veya kemoterapi sonrası hücre yıkımı yaşanan kanser ve iskemi durumları gibi kritik hastalık süreçleri ikinci grup biyo belirteçlerin kullanımına sınırlılık getirir. Hücre çoğalmasın etkileyen kanser tedavileri de üçüncü grup biyo belirteçlerin düzeyini etkileyebilir^(3, 8). Sonuç itibarıyla kanser hastalarında eşlik eden faktörlerden daha az etkilenen, referansları net belirlenmiş ve yaygın kullanıma uygun yeni biyo belirteçlere ihtiyaç vardır⁽⁹⁾.

Kanserli Yoğun Bakım Hastalarında ABH Tanımlama ve Evreleme

Kanser hastaları da dahil olmak üzere yoğun bakım hastalarında ABH tanımlanması için yukarıda anlatılan belirteçlerin yanı sıra hem tanı hem de sınıflandırma için bazı tanımlamalar kullanılır (KDIGO, RIFLE, AKIN). KDIGO 2012 yılında RIFLE ve AKIN sınıflandırmaları ile benzer olarak idrar çıkışı ve serum kreatinin değerleri temelinde bir tanımlama ve ABH şiddet sınıflaması oluşturmuştur⁽¹⁰⁾. Bu tanımlamada üç kriterden birinin varlığı ABH tanısı için yeterlidir ve evreleme için tablo da ki evreleme kriterlerine bakılır (**Tablo 1**).

Tablo 1. KDIGO ABH Tanım ve Evrelemesi

- Serum kreatinin değerinin 48 saat içinde 0.3 mg/dL veya daha fazla artması veya		
- Bazal serum kreatinin değerinin 7 gün için de 1.5 kat veya daha fazla artması veya		
- En az 6 saat boyunca idrar miktarının ≤ 0.5 mL/kg/saat olması		
Evre	Serum Kreatinin	İdrar Miktarı
1	Bazalin 1.5 – 1.9 katı VEYA ≥ 0.3 mg/dL artış	6 - 12 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat
2	Bazalin 2.0 – 2.9 katı	≥ 12 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat
3	Bazalin 3.0 katı VEYA Serum Kreatinin ≥ 4.0 mg/dL olması VEYA Hastaya renal replasman tedavisi başlanması VEYA <18 yaş altı hastalarda eGFR nin 1.73 m2 yüzey alanı başına <35 mL/dk olması	≥ 24 saat boyunca < 0.5 mL/kg/saat VEYA ≥ 12 saatten fazla Anüri olması

Kanserli Yoğun Bakım Hastalarında ABH Epidemiyolojisi ve Prognozu

Kanserli hastaların genel prognozu, yoğun bakıma yatış tipine, eşlik eden komorbid durumlara, altta yatan kanserin tipi ve o anki durumuna (hastalık evresi, tedavi ile hastalık stabilizasyonu, vb.) güçlü bir şekilde

bağlıdır. Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren ABH, kanseri olan ve olmayan YBÜ hastalarında daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda kanser hastalarının yoğun bakım sürecinde %60'ında ABH geliştiği ve ABH gelişenlerin %40'ında RRT ihtiyacı olduğu görülmüştür⁽³⁾. ABH'lı kanser hastalarında hastane mortalite oranları, özellikle RRT gerektiğinde yüksektir. RRT gerekenlerde 6 ay içinde gerçekleşen mortalite %70'lere kadar bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Kanserli yoğun bakım hastalarında ABH gelişme riskini artıran faktörlere bakıldığında, hematolojik malignitesi olan 1009 hastada yapılmış bir çalışmada; hastaların %66.5'inde ABH gelişmiş. ABH gelişenlerde hastane mortalitesi %44.3 iken gelişmeyenler de 25.4 imiş. Bu çalışmada ABH için birçok risk faktörü bulunmasına rağmen, şiddetli sepsis, hipertansiyon öyküsü, nefrotoksik ajanlara maruz kalma, önceden var olan KBH ve TLS; ABH gelişmeyenlere göre gelişenlerde anlamlı olarak daha sık bulunmuştur⁽¹²⁾. Kanserli hastaların yoğun bakım sürecinde RRT ihtiyacı olduğunda, yoğun bakım sonrası bu ihtiyacın devamı ile ilgili sınırlı bilgi olmakla birlikte bu oranın çok yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bununla ilgili olarak RRT ihtiyacı olan hematolojik maligniteli 94 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada hastaların %77'si yoğun bakım takibinde ölürlen kalan %23'ünde ise yoğun bakımdan çıkış sonrası da RRT ihtiyacı devam etmiştir⁽¹³⁾.

Akut Böbrek Hasarının Kanserli Yoğun Bakım Hastalarında Önlenmesi

Kanser hastalarına özel birçok, ABH oluşturan neden söz konusudur. Kanser hastalarının alta yatan hastalıklarının da fazla sayıda olması, ABH için bir diğer risk faktörüdür. Bu hastalarda ABH gelişmesi, mortalityi ciddi şekilde artırmaktadır. Ne yazık ki kesin bir tedavi yöntemi olmadığı için ABH'nın önlenmesi çok önemlidir.

Bazı hematolojik malignitelere (en sık multipl miyeloma) monoklonal immünoglobulinler ve serbest hafif zincirler yüksek miktarlarda böbreklerden atıldığı zaman silendir (Cast) nefropatisi, hafif zincir ilişkili tübüler hasar ve farklı glomerüler sorunlar oluşabilir. Bütün bunları önlemek için en uygun yaklaşım, iyi hidrasyon sağlanması ve hafif zincir oluşumunu önlemek için kemoterapi uygulanmasıdır^(14, 15). Hafif zincirleri yüksek eşikli bir membran (HCO-HD) ile dolaşımdan temizleyen hemodiyaliz yöntemi ile, renal fonksiyonların geri kazanılması amacı ile yapılan çalışmalarda yararlı olmamıştır ama miyelom böbreği olan bazı seçilmiş hastalarda bu yöntem denenebilir^(16, 17). Plazmaferez yolu ise hafif zincirlerin dolaşımdan temizlenmesi

de başarı olmamıştır, bu amaçla plazmaferez yapılması önerilmez⁽¹⁸⁾. Bortezomib, deksametazon ve 3. Ajan olarakta melfelan veya talidomid kullanılan hastalarda hem böbrek yetmezliğinde düzelme hem de diyaliz gereksiniminde ciddi azalma olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Talidomid ve lenolamide ek olarak bir talidomid analogu olan pomalidomid ve carfilzomib de böbrek tutulumu olan miyelom hastalarında ümit verici ilaçlardır. Böbrek tutulumu olan miyeloma hastalarında hemopoetik kök hücre transplantasyonu da geçerli bir alternatiftir.

Renal cell karsinoma hastalarında post operatif dönemde ABH riski vardır. Eğer radikal nefrektomi yapılır ise parsiyel nefrektomiye göre daha fazla ABH riski vardır. Bu nedenle mümkün olan olgularda parsiyel nefrektomi tercih edilmelidir⁽²⁰⁾.

Hiperkalsemi kanser hastalarında gerek paraneoplastik sendrom gerekse kemik metastazları nedeni ile sık görülen bir durumdur. Hiperkalsemi bilindiği gibi ciddi natriürezis oluşturur. Bunu renal tübüllerde sodyum potasyum klor transferini inhibe ederek yapar. Aşırı natriürezis ise hipovolemi oluşturarak prerenal ABH oluşmasına neden olur. Yine Hiperkalsemi; nefrojenik diyabetes insipitus, akut nefrokalsinozis yol açarak ve renal arter vazokonstriksiyona ile renal kan akımını azaltır. Bu durumlar da ABH oluşumuna katkıda bulunur. Bu nedenlerle kanser hastalarında kalsiyum düzeylerinin takip edilmesi gerekir. Hiperkalsemi var ise hidrasyon ve hiperkalseminin tedavisi ile bu durumun düzeltilmesi ABH oluşumunu önler. İlk yapılması gereken saatte 200 - 250 mL serum fizyolojik verilerek gerekli hidrasyonun sağlanmasıdır. Loop diüretikler ancak hipovolemi söz konusu ise kullanılmalıdır. Aksi takdirde hipovolemiyi daha da artıracaklarından kullanılmamalıdır. Eğer hasta idrar çıkarmayan bir hasta ise ve renal fonksiyonlar etkilenmiş ise hemodiyaliz ile de kalsiyum seviyeleri düşürülebilir. Bu hastalarda dahi hipovolemi olmadığından emin olunmalı var ise bunlara da sıvı verilmelidir. Bifosfanatlar ve kalsitonin kalsiyumu düşürmek için kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımından önce de yeterli hidrasyonun sağlanması gereklidir. Pamidronat kullanılacak ise böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Yeni bir ilaç olan denosumab renal doz ayarlaması gerektirmez.

Birçok kemoterapotik ajan nefrotoksik özellik gösterir (**Tablo 2**)⁽²¹⁾. Bu ilaçların etkileri görüldüğü zaman hidrasyonun sağlanmasından başka yapılabilecek bir tedavi seçeneği yoktur. Önemli olan nefrotoksik ajanların bilinmesi ve bu hastalarda iyi hidrasyona ve böbrek fonksiyonlarındaki değişime dikkat edilmesidir.

Tablo 2. Akut Böbrek Hasarı Yapan Kanser İlaçları

İlaç	Klinik etki
Sisplatin	Akut böbrek hasarı, proksimal tübülöpati, Fankoni sendromu, elektrolit kaybı, nefrojenik diyabet insipitus
İfosfamid	Akut böbrek hasarı, proksimal tübülöpati, Fankoni sendromu, nefrojenik diyabet insipitus
Pemetrekset	Akut böbrek hasarı, proksimal tübülöpati, Fankoni sendromu, nefrojenik diyabet insipitus
Metotraksat	Akut böbrek hasarı
Pamidronat	Akut böbrek hasarı, nefrotik sendrom
Zoledronik asit	Akut böbrek hasarı
İnterferonlar	Akut böbrek hasarı, proteinüri
CTLA-4 inhibitörleri	Akut böbrek hasarı, proteinüri
Anti VEGF ilaçlar	Akut böbrek hasarı, proteinüri, hipertansiyon
Tirozin kinaz inhibitörleri	Akut böbrek hasarı, proteinüri, hipertansiyon
ALK inhibitörleri	Akut böbrek hasarı, elektrolit sorunları, renal mikrokistler
PD-1 inhibitörleri	Akut böbrek hasarı
Şimerik antijen reseptör T hücreleri	Prerenal akut böbrek hasarı (Kapiller kaçığa bağlı)

Tümör Lizis Sendrom

Tümör lizis sendrom çoğunlukla kanser kemoterapi sonucu, nadiren de spontan olarak parçalanmış kanser hücrelerinden açığa çıkan elektrolitler ve nükleik asitler gibi maddelerin yol açtığı bir klinik durumdur. Her türlü kanser tümör lizis sendroma yol açabilir ancak hücre kütlesi çok yüksek, yüksek proliferasyon özelliği olan Burkitt lenfoma ve akut lenfoblastik lösemide daha sık görülen bir durumdur. TLS için risk faktörleri lenfoma ve lösemi gibi kemosensitif tümörler, yüksek tümör yükü varlığı, etkin sitolitik ajanların kullanılması, laktat dehidrojenaz düzeyinin 1500 IU/L düzeyinden yüksek olması ve alta yatan böbrek hastalığı olmasıdır^(22, 23). TLS de tipik olarak hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi olur⁽²⁴⁾. Elektrolit değişimleri konvülsiyon, kardiyak aritmiler ve ani kardiyak arreste neden olabilecek denli ciddi olabilir. TLS nin en önemli etkilerinden biri de akut böbrek hasarına yol açabilmesidir. ABH'nın nedeni açığa çıkan nükleik asitlerin metabolize edilmesi sonucu oluşan yüksek düzeydeki ürik asidin renal tübüllerde çökmesi, vazokonstriksiyona yol açması ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmasıdır⁽²⁵⁾. Eğer hiperfosfatemi çok ciddi ise renal tübüllerde kalsiyum pirofosfat çökmesi de ABH oluşmasına yol açabilir⁽²⁶⁾. Kalsiyum pirofosfat özellikle alkali idrar pH sı varlığında daha çok presipite olduğundan TLS olan hastalarda idrar alkalinizasyonu yapılmamalıdır⁽²⁷⁾.

TLS'un önlenmesi için hastaların iyi hidrasyonun sağlanması gereklidir. Hastanın sıvı durumu tedavi öncesi değerlendirilmeli ve serum fizyolojik ile hidrasyon sağlanmalıdır. Hasta bir kez TLS olmuş ise de sıvı tedavisinin denenmesi gerekir, bu şekilde hastaların hemo-

diyalize gereksinim duymaları engellenebilir. Eğer hastada oliguri, anüri veya kalp yetmezliği söz konusu ise sıvı tedavisinin invazif hemodinamik monitörizasyon rehberliğinde yapılması gerekir. TLS önlenmesi amacı ile hidrasyon sağlanmasının en az 24 - 48 saat öncesinden başlanmalıdır. Bir kontraendikasyon olmadığı sürece yaklaşık 3 litre/gün serum ile hidrasyon sağlanmalıdır ancak sıvı tedavisi hastanın volüm durumuna ve ürik asit seviyesine göre bireyselleştirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda mutlaka sıvı tedavisi planlanmalıdır. Hastada mevcut diğer elektrolit sorunları da mutlaka düzeltilmelidir.

TLS için yüksek riskli hastalara ürik asit artışını önlemek amacı ile profilaktik olarak allopurinol gibi ksantin oksidaz (nükleotidlerden ürik asit oluşumunu sağlayan enzim) inhibitörleri verilebilir⁽²⁷⁾. Allopurinol tedavi başlanmadan 2-3 gün önce başlanmalıdır. Allopurinol ürik asit öncülerinin (hypoksantin gibi) artışına yol açar. Eğer idrar alkalinizasyonu yapılır ise ürik asit öncüleri de tübüllerde çökebilir. Bu da idrar alkalinizasyonundan kaçınılmasının diğer bir nedenidir. Eğer hastaların kemoterapi başlanmadan dahi ürik asit seviyeleri yüksek ise bu durumda da rasburikaz verilebilir. Rasburikaz ürik asidin daha fazla çözünür bir molekül olan allantoina dönüşmesine yol açar⁽²⁸⁾. Rasburikazın etkisi çok hızlı başlar (4 saat içerisinde) ve hızla ürik asit seviyesini düşürür. Rasburikazın glikoz 6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliği olanlarda methemoglobinemiyeye yol açabileceği unutulmamalıdır⁽²⁹⁾.

Rasburikazın kullanıma girmesi ile TLS ve hemodiyaliz gereksinimi azalmaktadır ancak ciddi elektrolit sorunu olan hastalarda hemodiyaliz bekletilmemelidir. Konvansiyonel hemodiyaliz yerine sürekli renal replasman tedavileri de uygulanabilir. Belki de bu şekilde re-bound metabolik anomalilerin önüne geçilebilir. Sürekli renal replasman tedavileri uygulanacak ise yüksek klirens amacı ile diyaliz dozunun yüksek tutulması yararlı olacaktır (40 mL/kg/saat gibi).

Kanserli yoğun bakım hastalarında ABH'da RRT yönetimi

Kanser hastalarında da renal replasman tedavisi endikasyonları kanser dışı hastalar ile aynıdır. Kanser hastaları için modifiye edilmiş bir endikasyonlar tablo halinde belirtilmiştir (Tablo 3). ABH'da diyalizin optimal zamanlaması tanımlanmamıştır. Günümüzdeki uygulamada RRT ye başlama kararı sıvı yüklenmesi ve biyokimyasal bozukluklar (azotemi, hiperkalemi, ciddi asidoz) gibi durumların klinik özelliklerine göre verilmektedir. ABH'nın RRT ile tedavi hedefleri, herhangi bir komplikasyon ve kısıtlama olmadan;

- 1) Sıvı, elektrolit, asit-baz ve solüt hemostazını devam ettirmek,
- 2) Böbrek üzerinde olabilecek hasarları önlemek,
- 3) Renal iyileşmeyi sağlamak ve
- 4) Diğer destekleyici önlemlere (antibiyotikler, beslenme desteği gibi) izin vermektir.

İdeal olarak tedavi girişimleri yukarıdaki hedeflere ulaşmak için düzenlenmeli ve tüm bu faktörlerin sistematik değerlendirilmesi, diyalizin başlatılması için optimal zamanlamaya karar verilmesi için anahtar olmalıdır. Klinik durumlar aralıklı veya sürekli tedaviyi avantajlı kılabilir. Sürekli diyaliz yöntemlerinin (SRRT) aralıklı diyaliz yöntemlerine göre en önemli avantajı hemodinamik olarak stabil olmayan hastalara yapılabilmesidir. Artmış hemodinamik stabilite, sıvı yüklenmesinin hızlı çözülmesi ve artmış verilebilen diyaliz dozu gibi SRRT nin teorik olarak aralıklı tedaviye üstün olduğu birçok durum bulunmaktadır. (**Tablo 4**)’te bu yöntemler karşılaştırılmıştır. Ancak bu potansiyel avantajların kanıta dayalı çalışmalar ile ortaya konmasında, halen eksiklikler bulunmaktadır.

Hangi kanser hastalarının RRT den daha çok yararlanacağı çalışma gerektiren bir konudur. Kanser hastalarında RRT gibi invazif tedavi modalitesinin uygulanması öncesi; hastanın daha önceki yaşam kalitesi, beklenen yaşam süresi ve kalitesi değerlendirilerek karar verilmelidir. RRT için karar verme sürecinde akut olayın geri dönme şansının olup olmadığı da yer almaktadır. Bunun dışında hasta ve hasta ailesinin istekleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Çok kısa yaşam süresi beklenen bir kanser hastasının ABH olduğunu ve RRT gereksinimi olduğunu varsayalım. Aileye veya hastaya bu durum anlatılarak aslında hastanın sağ kalımına hiçbir etkisi olmayacak yalnızca yoğun bakım sürecini uzatacak bir yöntem olan RRT uygulanmasını isteyip istemedikleri sorulmalıdır. Benim önerim böyle bir konuşmada “Aslında RRT’nin hastaya gereksiz eziyet çekirmek” olduğu cümlesinin de kullanılmasıdır.

Sonuç olarak, kanser hastalarında ABH hasarı birçok farklı nedene bağlı olarak oluşabilmektedir. Tümör lizis sendromu, hiperkalsemi gibi belli başlı birkaç neden dışında ne yazık ki önleyici yöntemler yeterli değildir. Nefrotoksik tedavi ajanları kullanıldığında böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gerekir. Risk faktörleri bilinmeli ve bu hastalarda olan durumlarda nefrotoksik olmayan yöntemler tercih edilmelidir. İyi hidrasyon gibi basit bir önleyici yöntemin kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmeli ve dikkat edilmelidir. Seçilecek renal replasman tedavisinin hangisi olacağı ile şimdilik genel prensipler uygulanmalıdır.

Tablo 3. Kanser Hastalarında RRT Endikasyonları

Anuri (<50 mL/12 saat)
Hiperkalemi (>6.5 mEq/L)
Tedaviye yantısız hiperkalsemi
Ciddi metabolik asidoz (pH<7.20)
Üremik komplikasyonlar (Perikardit, üremik akciğer, üremik ensefalopati)
Tümör lizis sendrom
Ağır rabdomiyoliz
RRT: Renal replasman tedavisi

Tablo 4. Farklı Renal Replasman Tedavilerinin Karşılaştırılması

ÖZELLİK	YÖNTEM		
	IHD	SLED	SRRT
YAPILABİLİRLİK ŞARTI	Hemodinamik stabilite	Hemodinamik instabilite	Hemodinamik instabilite Artmış intrakraniyal basınç
AVANTAJLAR	Düşük moleküler ağırlıklı madde ve toksinlerin hızla uzaklaştırılması. Renal replasman yapılmadığı dönemlerde hastanın fiziksel aktivitesine devam etmesi. Düşük doz antikoagülasyon. Düşük maliyet Kanama riskinin düşük olması.	Hemodinamik stabilite. Düşük doz antikoagülasyon. Renal replasman yapılmadığı dönemlerde hastanın fiziksel aktivitesine devam etmesi.	Sıvı dengesinin kolay kontrolü. Hemodinamiye minimum etki. Toksınların sürekli uzaklaştırılması. Büyük solütlerin çekilmesi (myoglobin, sitokinler). Kan akım hızı 50-300 ml/dk.
DEZAVANTAJLAR	Hızlı sıvı gelişmesi sonucu hipotansiyon. Serebral ödemle birlikte diyaliz dizequilibriumu. Teknik olarak karmaşık. İşlem sırasında rebound konsantrasyon ve solüt seviyesindeki dalgalanmaların kaçınılmaz olması. Kan akım hızı 200-400 ml/dk.	Toksınların klirensi yavaş. Teknik olarak karmaşık Kan akım hızı 100-300 ml/dk	Sürekli antikoagülasyon. Kanama riskinde artış. Yüksek maliyet ve iş yükü. Düşük klirens. Yatağa bağlı kalınması. Hedef konsantrasyona ulaşmak için uzun zaman gerekmesi.

KAYNAKLAR

- (1) Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. *Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020*. Am J Kidney Dis. 2020; 75 (3): 435-452. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.010.
- (2) Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8 (3): 347-354. doi: 10.2215/CJN.03530412.
- (3) Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. Crit Care. 2016; 20 (1): 209. Published 2016 Aug 2. doi: 10.1186/s13054-016-1382-6.
- (4) Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. *Onco-nephrology: Core Curriculum 2015*. Am J Kidney Dis. 2015; 66 (5): 869-883. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042.
- (5) Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G Jr, et al. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). Ann Oncol. 2015; 26 (8): 1677-1684. doi: 10.1093/annonc/mdv136.
- (6) Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. *Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer*. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (1): 47-77. doi: 10.3322/caac.21636.
- (7) Launay-Vacher V, Izzedine H, Rey JB, et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. Med Sci Monit. 2004; 10 (5): CR209-CR212.
- (8) Bell M, Larsson A, Venge P, Bellomo R, Mårtensson J. Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. Dis Markers. 2015; 2015: 158658. doi: 10.1155/2015/158658.
- (9) Gupta S, Gudsoorkar P, Jhaveri KD. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Cancer [published online ahead of print, 2022 Mar 25]. Clin J Am Soc Nephrol. 2022; CJN.15681221. doi: 10.2215/CJN.15681221.
- (10) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012; 120 (4): c179-c184. doi: 10.1159/000339789.
- (11) Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. J Clin Oncol. 2006; 24 (24): 4003-4010. doi: 10.1200/JCO.2006.05.7869.
- (12) Darmon M, Vincent F, Canet E, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30 (12): 2006-2013. doi: 10.1093/ndt/gfv372.
- (13) Park MR, Jeon K, Song JU, et al. Outcomes in critically ill patients with hematologic malignancies who received renal replacement therapy for acute kidney injury in an intensive care unit. J Crit Care. 2011; 26 (1): 107.e1-107.e1076. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.07.006.
- (14) Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tothova E, Keil F, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2010; 28 (30): 4635-41.
- (15) Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol. 2011; 22 (6): 1129-36.
- (16) Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 318 (21): 2099-110.
- (17) Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, et al. High cut-off versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Haematol. 2019; 6 (4): e217-e28.
- (18) Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med. 2011; 364 (24): 2365-6.

- (19) Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2007; 109 (6): 2604-6.
- (20) Schmid M, Krishna N, Ravi P, Meyer CP, Becker A, Dalela D, et al. Trends of acute kidney injury after radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2016; 34 (7): 293 e1- e10.
- (21) Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376 (18): 1770-81.
- (22) Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21 (1): 18-26.
- (23) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010; 149 (4): 578-86.
- (24) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004; 127 (1): 3-11.
- (25) Shimada M, Johnson RJ, May WS, Jr., Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (10): 2960-4.
- (26) Boles JM, Dutel JL, Briere J, Mialon P, Robackiewicz M, Garre M, et al. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1984; 53 (11): 2425-9.
- (27) Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med*. 2015; 4 (2): 130-8.
- (28) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (27): 4207-13.
- (29) Sherwood GB, Paschal RD, Adamski J. Rasburicase-induced methemoglobinemia: case report, literature review, and proposed treatment algorithm. *Clin Case Rep*. 2016; 4 (4): 315-9.



YOĞUN BAKIM GEREKTİREN RADYOTERAPİ KOMPLİKASYONLARI

Dr. Çağlayan Selenge Bedük Esen, Dr. Mustafa Cengiz

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Gelişen teknolojiye bağlı olarak gelişmiş tedavi planları sayesinde tümör dışında çevre-deki kritik organların aldıkları dozlar kısıtlanarak radyoterapiye (RT) bağlı ciddi yan etkiler geçmişe göre günümüzde daha nadir görülmektedir. Buna rağmen ciddi yan etkiler nadir de olsa görülmekte ve gelişen tedavi modaliteleri ile birlikte artan yaşam süresi sonucunda, özellikle ikinci seri RT sonrası bu risk artmaktadır. Ciddi yan etkileri öngörebilmek için hastaya, tümöre ve tedaviye ilişkin parametrelerin ayrıntılı bir şekilde irdelenmesi gerekir. Bu makalede RT'ye bağlı yoğun bakım ihtiyacı gerektiren santral sinir sistemi, baş boyun, toraks, abdomen ve pelvik bölge komplikasyonları incelenmiştir.

Abstract:

Today, severe adverse events related to radiotherapy (RT) are less common than before, since there has been improvement in technology and treatment planning systems decreasing the dose to the organs at risk. Although severe adverse events are rare, these side effects have been increased related to prolonged survival with new treatment modalities and an increase in reirradiation rates. The patient, tumor, and treatment characteristics should be carefully evaluated to predict severe adverse events. In this article, complications of the central nervous system, head and neck, thorax, abdomen, and pelvic region, which require intensive care due to RT, were evaluated.

Giriş

Kanser tanısı konulan hastaların yaklaşık %60'ı tedavi süreçlerinin bir döneminde radyoterapi (RT) almaktadır. Küratif veya palyatif amaçla uygulanan RT, hastalara belirgin yarar sağlamakla birlikte ciddi komplikasyonlara da sebep olabilmektedir⁽¹⁾. Gelişen teknoloji ve gelişmiş tedavi planlamaları sayesinde kritik organların aldıkları dozlar kısıtlanarak RT'ye bağlı ciddi yan etkiler geçmişe göre günümüzde daha nadir olarak görülmektedir. Ancak gelişmiş RT planlamalarına rağmen ciddi yan etkilerin gelişme riski sıfırlanamamakta ve bu yan etkilerin erken tanınması, uygun tedavi verilmesi ölüm riskini azaltmaktadır. RT uygulanan hastalarda yan etkileri öngörebilmek adına hastaya özgü faktörler, uygulanan tedavi dozu, alanı, eş zamanlı

kemoterapi alma durumu, ikinci seri ışınlama yapılıp yapılmadığı gibi faktörlerin belirlenmesi gereklidir. Akut ve geç yan etkilerin öngörülebilmesi için çeşitli matematiksel modeller geliştirilmiş ve bu modeller günümüzde kullanılmaktadır ancak bu modeller yan etki gelişme riskini tahmin etmemizde işe yarasa da her zaman net sonuç vermemektedir. Gelişmekte olan tedavi seçenekleri ile birlikte kanser hastalarının sağkalımı uzamakta ve buna bağlı olarak daha fazla yan etki gözlenmektedir. Özellikle sağkalım süresi artan hastalarda progresyon olması durumunda ikinci seri RT uygulamaları da artmakta ve buna bağlı olarak da daha fazla ve ciddi yan etkiler görülebilmektedir.

RT'ye bağlı akut ve geç toksisitenin tanınması ve ciddiyetinin kayıt altına alınması gerekir. Akut toksi-

site RT sonrası ilk 90 gün içinde, geç toksisite ise 90 günden sonra gözlenmektedir ve ciddiyetini belirlemek için Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ve the Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for the Treatment of Cancer (RTOG / EORTC) toksisite kriterleri kullanılmaktadır^(2, 3). Yoğun bakım yatışı gerektiren RT komplikasyonları ise çeşitli faktörlere bağlıdır. Jairam ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada hastane yatışı gerektiren RT ve kemoterapi komplikasyonlarının ileri yaş, erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu, ayrıca sepsis, pnömoni ve akut böbrek hasarının hastane yatışı gerektiren komplikasyon oranlarını ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bu bölümde sistematik şekilde yoğun bakım gerektiren RT komplikasyonları anlatılacaktır.

Radyoterapiye Bağlı Santral Sinir Sistemi Komplikasyonları

Santral sinir sistemi (SSS) diğer doku tiplerine kıyasla iyonizan radyasyona daha duyarlıdır. RT'ye bağlı SSS toksisitesi yaş, medikal komorbiditeler, genetik predispozisyonlar gibi hasta ilişkili faktörlerin yanında kemoterapi ve cerrahi gibi ek hasar yaratabilecek faktörlere ve altta yatan malignensinin karakteristiklerine bağlıdır⁽⁵⁾. Akut yan etkiler olarak RT ilişkili ödem ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına sekonder oluşan nöbet, koma ve paralişi gibi yan etkiler görülebilmektedir ve tedavisinde kortikosteroidler kullanılmaktadır. Akut etkileri oluşmadan önlemek amacıyla yüksek fraksiyon dozu ile stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygulanan hastalarda kortikosteroidler profilaktik olarak uygulanmaktadır. Geç toksisite olarak ise kan-beyin bariyerinin bozulması sonucu oluşan inatçı vazojenik ödem ve intrakraniyal basınç artışı sonucunda baş ağrısı, letarji, güç kaybı, diskinezi, koma gibi ciddi SSS disfonksiyonu görülmektedir⁽³⁾.

Genellikle SSS komplikasyonları içerisinde en önemlisi beyin nekrozudur ve RT sonrası ilk 6 ay içerisinde oluşması beklenir ancak tedaviden birkaç yıl sonra da oluşabilir. Özellikle son dönemlerde SRS'in yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte radyonekroz daha sık görülmeye başlanmıştır. Radyasyon nekrozu ile tümör progresyonu veya psödoprogresyonun ayırıcı tanısını yapmak oldukça zordur ancak bu ayırımı yapabilmek için kontrastlı MRG, MRG difüzyon, MRG perfüzyon, MRG spektroskopisi ve PET-BT kullanılmaktadır⁽⁶⁾. Radyasyon nekrozu semptomları beyinde etkilenen bölgeye göre farklılık göstermekte ancak genellikle baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, kişilik değişiklikleri, nöbet ve özellikle temporal lob etkilense hafıza kaybı en sık semptomlar arasındadır⁽⁷⁾. Bilinç

bulanıklığı ve nöbet gelişmesi durumunda hastada aspirasyon ve akciğer enfeksiyonları gibi komorbiditelere yol açabileceğinden hastanın yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gerekebilir. Metastatik lezyonlara uygulanan RT sonrası radyonekroz görülme olasılığı literatürde %50'ye varan oranlarda tanımlanmıştır ancak bunların birçoğu asemptomatiktir ve haftalar-aylar içerisinde kendiliğinden iyileşmektedir⁽⁸⁾. Tedavide kortikosteroidler, cerrahi, bevacizumab ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Kortikosteroidler ödemi azaltmak amacıyla ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmakta ve olası uzun dönem yan etkilerinden korunmak amacıyla düşük dozda başlanmaktadır⁽⁸⁾. Düşük dozda uygulanmasına rağmen bazı hastalar tolere edememekte ve anksiyete, uykusuzluk, agresif davranışlar, depresyon, gastrointestinal iritasyon bulguları gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda beyin nekrozunda VEGF ekspresyonunun arttığı gösterilmiş olup, bu nedenle anti-VEGF tedaviler radyasyon nekrozunda tedavi amaçlı kullanılabilmektedir⁽⁹⁾. VEGF blokajı kan-beyin bariyeri fonksiyonlarının onarılmasında görev almakta, serebral ödemi azaltarak nörolojik fonksiyonların düzelmesini sağlamaktadır⁽¹⁰⁾. Kortikosteroidler ve antianjiyotik tedavilerin ödem etkisini azaltmada yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi de bir seçenek olarak uygulanmaktadır. Cerrahi uygulanması doku tanısı elde edilmesi ve nörolojik semptomlarda hızlı düzelmeye olanak sağlamaktadır⁽⁸⁾. Radyasyon nekrozunun tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğini gösteren randomize faz 3 çalışma olmasa da literatürde faydasını gösteren vaka serileri ve retrospektif çalışmalar mevcuttur^(7, 11). Hiperbarik oksijen tedavisi genellikle günde 90-120 dakika uygulanır ve nörolojik semptomların iyileşmesi için hastalara 20-30 tedavi uygulamak gereklidir. Ancak hiperbarik oksijen tedavisi pahalı ve uzun süren bir tedavi seçeneği olup, hiperbarik oksijen tedavisinde yan etki olarak nöbet, dispne ve pnömotoraksa dikkat edilmelidir⁽⁷⁾.

Radyoterapiye Bağlı Baş Boyun Komplikasyonları

RT uygulanan baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonrası lokal/bölgesel yineleme ve sekonder kanser gelişmesi nedeniyle hastalara cerrahi veya yeniden ışınlama önerilmektedir. İlk seçenek cerrahi olsa da hastalara total rezeksiyon nadiren uygulanabilmekte ve bu nedenle yeniden ışınlama ihtiyacı doğmaktadır. Yeniden ışınlama birçok hasta için iyi bir tedavi seçeneği olmakla birlikte oluşabilecek toksisite her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Yeniden ışınlama uygulanan hastalarda kanama, doku nekrozu ve enfeksiyon nedeniyle tedavi ilişkili mortalite gelişebilmektedir. Baş bo-

yun kanserli hastalarda yeniden ışınlama uygulanan 39 çalışmanın değerlendirildiği bir analizde $\geq$ grad 3 geç toksisite oranı %29 olup en sık görülen geç yan etkiler radyonekroz, beslenme tüpü ihtiyacı gerektiren disfaji ve trismus olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada “carotid blow out” sendromu (CBOS) %4 oranında görülmüştür⁽¹²⁾. Büyük damarların diğer dokulara kıyasla daha radyorezistan olduğu bilinse de RT’den yıllar sonra büyük damarların stenozu veya ruptürü yüksek mortalite oranlarına sahip yan etkiler olarak görülmektedir^(13, 14). Cengiz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, SBRT ile yeniden ışınlama uygulanan hastalarda CBOS görülme oranı %17.3 olarak bulunmuş, hastaların %15.2’sinin karotid arter kanamasına bağlı öldüğü bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Aynı yazarlar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise maksimum karotid arter dozu <34 Gy tutulduğu ve tümörün karotid arteri <1800 sardığı durumlarda CBOS görülmediği raporlanmıştır⁽¹⁶⁾. Literatürde CBOS riskini azaltmak için bu hastalarda tedavinin gün aşırı verilmesi de önerilen yöntemler arasındadır⁽¹⁷⁾. Yeniden ışınlama uygulanan ve tümörün karotid arter komşuluğunda olduğu hastalara klinik yaklaşım olarak burun kanamasının önemi anlatılmalı ve düşük debili bir kanama olsa bile acilen doktoruyla iletişime geçmesi önerilmelidir. Ayrıca CBOS açısından yüksek riskli hastalarda tedavi öncesi cerrahi flep rekonstrüksiyonu veya endovasküler stent uygulaması göz önünde bulundurulabilecek seçenekler arasındadır⁽¹⁸⁾.

Tedavi sonrasında CBOS’tan şüphelenilen hemodinamik olarak stabil hastalarda tanısal anjiyografi yapıp lezyonun yerinin saptanması önerilmektedir⁽¹⁹⁾. Arteriyel duvar düzensizliği, lümen stenozu, psödoanevrizma oluşumu, arteriyel duvar ruptürü ve kontrast sızıntısı en sık görülen anjiyografi bulgularıdır⁽¹⁹⁾. Tedavi sonrası CBOS gelişen hastalarda acil açık cerrahi yöntemle karotid arter ligasyonu endovasküler prosedürlere kıyasla nörolojik komplikasyon oranını arttırmaktadır⁽²⁰⁾. Ayrıca acil açık cerrahi yöntemler yara yeri enfeksiyonu, flep nekrozu ve kan kaybına bağlı olarak serebral iskemide gibi komplikasyonlara neden olabileceği için tercih edilmemektedir. Bu nedenle CBOS gelişmesi durumunda intraarteriyel embolizasyon, kalıcı balon oklüzyonu gibi endovasküler yöntemlerin kullanımı yaygınlaşmıştır⁽²¹⁾. Bu durumda balon oklüzyon testi yapılarak oklüzyon sonrası hızlıca iskemide gelişme riski olan hastalar tespit edilmektedir ve testi tolere eden hastalara kalıcı arter oklüzyonu uygulanması önerilmektedir⁽²⁰⁾. İnme halen CBOS sonrası en sık ölüm nedenlerinden biri olsa da embolizasyon sonrası nörolojik sekel riski yüksek hastalarda stent sonrası endovasküler girişim uygulanması serebrovasküler olay riskini azalt-

maktadır⁽²⁰⁾. Sonuç olarak, CBOS baş-boyun kanserli hastalarda daha sıklıkla ikinci seri ışınlamalar sonrası görülmekte, bu konuda hastalar bilgilendirilmeli ve RT sonrası kanama ile gelen bir hastada mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Toraks Işınlamalarına Bağlı Komplikasyonlar

RT lokal ileri evre akciğer kanseri tedavisinde kullanılan majör tedavi modalitesidir. Gelişen teknoloji ile tümöre yüksek dozlara çıkılmakta ve tümör kontrolü arttırılmaktadır. Buna karşılık, akciğer radyosensitif bir organ olup yüksek doz RT uygulanması normal doku hasarı ile kısıtlanabilmekte ve akciğer kanserinde RT ile indüklenen akciğer hastalığı (RILD) gelişmesine sebep olabilmektedir. RT sonrası radyolojik RILD iki fazda değerlendirilmektedir; akut faz RT sonrası 1-3 ay içerisinde ortaya çıkar ve radyasyon pnömonisi olarak adlandırılır, kronik faz ise fibrozis olarak adlandırılır ve RT sonrası aylar sonra ortaya çıkar⁽²²⁾. Semptomların şiddetine göre radyasyon pnömonisi 5 grupta incelenmektedir. Radyasyon pnömonisi genellikle RT alanının içinde gelişmesine karşın yeni geliştirilen ajanların RT ile birlikte kullanılmasıyla artan oranlarda RT alanı dışında da görülebilmektedir. Bazı immünoterapötikler veya hedefe yönelik ajanlarla birlikte akciğere RT uygulanması durumunda “recall pneumonitis” adı verilen radyasyon toksisitesini arttırmaktadır⁽²³⁾. Radyasyon pnömonisi gelişmesi uygulanan RT alanına, dozuna, eş zamanlı kemoterapi veya immünoterapi/hedefe yönelik ajanlar uygulanıp uygulanmamasına, daha önceden akciğere RT alma durumuna ve hastanın sigara içme durumu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Grad 3 ve üzeri radyasyon pnömonisi günümüzde daha az sıklıkta görülmekte olup ciddi semptomlarla prezente olmaktadır. Grad 3 radyasyon pnömonisinde oksijen ve steroid ihtiyacı olmakta, grad 4 radyasyon pnömonisinde ise hayatı tehdit eden respiratuar komplikasyonlar gelişebilmekte ve acil trakeotomi veya entübasyon ihtiyacı doğmaktadır⁽²²⁾. Hastaya steroid verilirken 1mg/kg dozdan prednizolon 4-8 hafta süreyle verilmesi, semptomlarda iyileşme gözlenirse azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca bunların dışında literatürde ACE inhibitörlerinin radyasyon pnömonisini azalttığı, pentoksifilinin akciğer fibrozisini azalttığı ve A, C, ve E vitaminleri gibi takviye edici antioksidanların destek tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Toraks ışınlamalarında nadiren gözlenen bir başka komplikasyon ise trakeoözefageal fistüldür. Tümöre bağlı malign trakeoözefageal fistül de nadir olarak gözlenmektedir. Primer özefagus ve akciğer kanserli hastalarda %4.5 ve %0.3 oranında görüldüğü literatürde

bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Akciğer kanserli hastalarda kemoterapi ve RT'nin trakeoözefageal fistül riskini artırdığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Ayrıca bevacizumab gibi antianjiyotik ajanların RT ile birlikte kullanımında fistül riskinin daha da arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur^(27, 28). Trakeoözefageal fistül gelişen hastalarda inatçı öksürük ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gibi semptomlar görülmektedir. Hastaların çoğunda ilk birkaç ay içerisinde ölüm rekürren aspirasyon pnömonisi, akciğerde abse, sepsis ve solunum sıkıntısı sendromu gelişimine bağlı olarak görülmektedir⁽²⁶⁾. Çok nadir görülen bir komplikasyon olması ve pnömoniden ayırımının zor yapılabilmesi nedeniyle ölümcül bir komplikasyondur. Bu nedenle ayırıcı tanı için bilgisayarlı tomografi ve videofloroskopi yapılması önerilmektedir⁽²⁹⁾. Trakeo-özefageal fistül tedavisi bireyselleştirilmekle birlikte tedavi fistülün ve hastanın genel durumuna göre değişmektedir. Cerrahi girişim, endovasküler tamir ve spontan rezolüsyonunu beklemek tedavi seçenekleri arasındadır⁽³⁰⁾. Ayrıca semptomatik tedavi olarak hastaları rahatlatmak için özellikle disfaji, özefageal bası semptomu veya özefagus infiltrasyonu olması durumunda özefagusa genişleyebilir metalik stent takılması önerilmektedir⁽³¹⁾. Özefagusa yerleştirilen stentlerin başarılı olma oranı %70 ile %100 arasında değişmektedir⁽³¹⁾.

Abdomen ve Pelvis Işınlamalarına Bağlı Komplikasyonlar

Radyasyona bağlı gastrointestinal yaralanmalar nadir görülmekte ancak hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı faktörler bu yan etkinin görülme riskini artırabilmektedir. Özellikle hastaya daha önce cerrahi uygulanmış olması, eş zamanlı kemoterapi uygulanması veya bevacizumab uygulanmasının RT toksisitesini artırdığı gösterilmiştir⁽³²⁾. Aynı zamanda hasarın şiddeti RT alanına giren bağırsak hacmi ve bu bölgenin aldığı doz ile de ilişkilidir⁽³³⁾. Genellikle gastrointestinal yaralanmalar duodenal ülser oluşumu ile prezente olmakta ve grad 3 ve üzeri duodenal ülser gelişmesi durumunda IV sıvı desteği, beslenme tüpü gereksinimi ve >24 saat total parenteral nutrisyon ihtiyacı doğmaktadır⁽³³⁾.

Radyasyon proktiti ise pelvik malignansiler nedeniyle pelvis RT uygulanan hastalarda son yıllarda gelişen teknoloji ve daha konformal tedavi planlamalarıyla eskiye kıyasla daha nadir de olsa görülebilen yan etkilerdir. Radyasyon ilişkili mukozanın inflammas-

yonu sonucu oluşmaktadır. Kronik radyasyon proktiti hastaların %5-10'unda görülmekte olup, akut proktitin progresyonu olarak veya tedavi bitiminden 3 ay sonra gözlenmektedir⁽³⁴⁾. Genellikle ciddi akut proktit görülen hastalarda geç dönemde kronik radyasyon proktiti de görülmektedir. Radyasyon proktiti için risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hipertansiyon, sigara kullanımı, periferik damar hastalığı, kemoterapi uygulanması ve tümörün rektuma yakın komşulukta olup rektumun RT planlamasında önerilen kritik dozları aşmış olması sayılmaktadır. Hastalar rektal kanama şikayetiyle başvurabileceği gibi intestinal obstrüksiyon semptomları veya rektum ve yakın komşuluktaki organlar arasında fistül semptomları ile de başvurabilirler. Bu semptomlarla başvuran hastada hasta hemodinamik olarak stabil ise endoskopi yapılması önerilmektedir⁽³⁵⁾.

Ped değiştirmeyi gerektirecek rektal kanama, parenteral nutrisyon desteği gerektiren diare, akut/subakut obstrüksiyon, fistül veya perforasyon ve kan transfüzyonu gerektiren gastrointestinal kanama grad 3 ve 4 toksisiteyi ifade etmekte ve yoğun bakım ihtiyacı gerektirmektedir⁽³⁾. Bu durumda hasta hemodinamik olarak stabilize olduktan sonra hastalara vitamin C ve E gibi antioksidanların, sükralfat uygulanmasının yara iyileşmesini hızlandırdığı ve semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Metronidazol de sükralfata eklendiğinde bakterilerin aşırı çoğalmasını önleyerek sükralfatın etkisini arttırmaktadır⁽³⁷⁾. Bunların dışında formalin tedavisinin de damarları tıkayarak daha sonra oluşabilecek kanamaları önlediği gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Radyasyon proktiti tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin kullanılmasıyla ilgili yapılan bir sistematik derlemede 74 çalışmanın 67'sinde olumlu sonuç alındığı ancak kalan 7 çalışmada hiperbarik oksijen tedavisinin radyasyon proktiti tedavisinde bir katkısının olmadığı raporlanmıştır⁽³⁸⁾.

Medikal tedavilere yanıt vermeyen olgularda endoskopik veya cerrahi yöntemlerin uygulanması önerilmektedir⁽³⁵⁾. Endoskopik tedavinin amacı, lazer tedavisi, argon plazma koagülasyonu, radyofrekans ablasyon veya kriyoterapi gibi yöntemlerle kanama odaklarının obliterasyonunu sağlamaktır⁽³⁹⁾. Konservatif tedavilere yanıt vermeyen ve obstrüktif semptomlara yol açan striktür varlığında endoskopik dilatasyon uygulanması da önerilmektedir⁽⁴⁰⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Thomas J. FitzGerald MB-J, Fran Laurie, Eric C. Ko, Allison Sacher, Gregory A. Volturo, Daniel C. Han, Paul S. Rava, and Eric W. Dickson. *Treatment Toxicity: Radiation*. In: Knox H. Todd CRT, Jr., Kumar Alagappan, editor. *Oncologic Emergency Medicine*. Second ed. Switzerland: Springer; 2021.
- (2) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. 2017.
- (3) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31: 1341-6.
- (4) Jairam V, Lee V, Park HS, Thomas CR, Jr., Melnick ER, Gross CP, et al. *Treatment-Related Complications of Systemic Therapy and Radiotherapy*. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 1028-35.
- (5) Ahles TA, Root JC, Ryan EL. *Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science*. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3675-86.
- (6) Chamberlain MC. *Pseudoprogression in glioblastoma*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4359; author reply -60.
- (7) Buboltz JB, Tadi P. *Hyperbaric Treatment Of Brain Radiation Necrosis*. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2022.
- (8) Uresh Patel AP, Charles Cobb, Tara Benkers, Sandra Vermeulen. *The management of brain necrosis as a result of SRS treatment for intra-cranial tumors*. *Translational Cancer Research* 2014; 3.
- (9) Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, et al. *The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles*. *J Neurooncol*. 2011; 105: 423-31.
- (10) Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. *Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67: 323-6.
- (11) Co J, De Moraes MV, Katznelson R, Evans AW, Shultz D, Laperriere N, et al. *Hyperbaric Oxygen for Radiation Necrosis of the Brain*. *Can J Neurol Sci*. 2020; 47: 92-9.
- (12) Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, Maddalo M, Giacomelli I, Tornari E, et al. *Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review*. *Oral Oncol*. 2019; 98: 35-47.
- (13) Ahuja A, Blatt GL, Guterman LR, Hopkins LN. *Angioplasty for symptomatic radiation-induced extracranial carotid artery stenosis: case report*. *Neurosurgery*. 1995; 36: 399-403.
- (14) Luo CB, Teng MM, Chang FC. *Radiation acute carotid blowout syndromes of the ascending pharyngeal and internal carotid arteries in nasopharyngeal carcinoma*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263: 644-6.
- (15) Cengiz M, Ozyigit G, Yazici G, Dogan A, Yildiz F, Zorlu F, et al. *Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: 104-9.
- (16) Yazici G, Sanli TY, Cengiz M, Yuce D, Gultekin M, Hurmuz P, et al. *A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers*. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 242.
- (17) Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, Nakamura S, Inoue H, Himei K, et al. *Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: a multi-institutional study*. *Radiother Oncol*. 2013; 107: 305-9.
- (18) Bates MC, Shamsham FM. *Endovascular management of impending carotid rupture in a patient with advanced head and neck cancer*. *J Endovasc Ther*. 2003; 10: 54-7.
- (19) Chang FC, Lirng JF, Luo CB, Wang SJ, Wu HM, Guo WY, et al. *Patients with head and neck cancers and associated postirradiated carotid blowout syndrome: endovascular therapeutic methods and outcomes*. *J Vasc Surg*. 2008; 47: 936-45.
- (20) Suarez C, Fernandez-Alvarez V, Hamoir M, Mendenhall WM, Strojjan P, Quer M, et al. *Carotid blowout syndrome: modern trends in management*. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 5617-28.
- (21) Brinjikji W, Cloft HJ. *Outcomes of endovascular occlusion and stenting in the treatment of carotid blowout*. *Interv Neuroradiol*. 2015; 21: 543-7.

- (22) Atalar TZMaB. *Toxicity Management for Thorax Tumors in Radiation Oncology* In: Gokhan Ozyigit US, editor. *Prevention and Management of Acute and Late Toxicities in Radiation Oncology*. Switzerland: Springer; 2020.
- (23) McGovern K, Ghaly M, Esposito M, Barnaby K, Seetharamu N. *Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review*. *Future Sci OA*. 2019; 5: FSO378.
- (24) Giridhar P, Mallick S, Rath GK, Julka PK. *Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16: 2613-7.
- (25) Burt M, Diehl W, Martini N, Bains MS, Ginsberg RJ, McCormack PM, et al. *Malignant esophagorespiratory fistula: management options and survival*. *Ann Thorac Surg*. 1991; 52: 1222-8; discussion 8-9.
- (26) Duranceau A, Jamieson GG. *Malignant tracheoesophageal fistula*. *Ann Thorac Surg*. 1984; 37: 346-54.
- (27) Goodgame B, Veeramachaneni N, Patterson A, Govindan R. *Tracheo-esophageal fistula with bevacizumab after mediastinal radiation*. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 1080-1.
- (28) Zhang T, Yang Y, Cheng G, Chen P, Bi N. *Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab after thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer: A case report*. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e19878.
- (29) Buemi L, Stefanelli S, Bichard P, Luscher M, Becker M. *Esophageal pulmonary fistula - a rare complication of radiation therapy: a case report*. *J Med Case Rep*. 2018; 12: 116.
- (30) Nakamura M, Maruyama K, Furukawa J, Maruyama N, Shingai T, Katsumoto Y, et al. *(A patient with esophageal cancer with subcutaneal abscess and esophago-tracheal fistula who survived more than 2 years following treatment by drainage and chemoradiation therapy)*. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001; 28: 1662-5.
- (31) Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell A, et al. *Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline*. *Endoscopy*. 2016; 48: 939-48.
- (32) Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, Oleson JR, Light K, Steffey BA, et al. *Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 398-403.
- (33) Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. *Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms*. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 185-98.
- (34) Linard C, Busson E, Holler V, Strup-Perrot C, Lacave-Lapalun JV, Lhomme B, et al. *Repeated autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell injections improve radiation-induced proctitis in pigs*. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2: 916-27.
- (35) Tabaja L, Sidani SM. *Management of Radiation Proctitis*. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 2180-8.
- (36) Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, Losurdo J, Choudhary S, Keshavarzian A. *Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C*. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 1080-4.
- (37) Cavcic J, Turcic J, Martinac P, Jelincic Z, Zupancic B, Panijan-Pezzerovic R, et al. *Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial*. *Croat Med J*. 2000; 41: 314-8.
- (38) Feldmeier JJ, Hampson NB. *A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach*. *Undersea Hyperb Med*. 2002; 29: 4-30.
- (39) Rustagi T, Mashimo H. *Endoscopic management of chronic radiation proctitis*. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 4554-62.
- (40) Triadafilopoulos G, Sarkisian M. *Dilatation of radiation-induced sigmoid stricture using sequential Savary-Guilliard dilators. A combined radiologic-endoscopic approach*. *Dis Colon Rectum*. 1990; 33: 1065-7.



ONKOLOJİK GASTROİNTESTİNAL CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA PERİOPERATİF YÖNETİM

Dr. Nezih Akkapulu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Ülkemizde en sık görülen onkolojik kanser türünün üçü, kolorektal kanserler, mide kanserleri ve pankreas kanserleri gastrointestinal sistem kaynaklı kanserlerdir. Cerrahi tedavi, gastrointestinal kanserlerin yönetiminin esas unsurudur ve başarılı onkolojik sonuçlar için hastaların perioperatif yönetiminin uygun yapılması gerekmektedir. Bu makalede ülkemizde sık karşılaşılan gastrointestinal kanserlerin ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrasındaki uygun yönetiminin detayları özetlenmiştir.

Abstract:

Three of the ten most common cancer types in Turkey, colorectal, gastric, and pancreatic cancers, originate from the gastrointestinal tract. Surgical treatment is the main component of managing gastrointestinal cancers, and appropriate perioperative management of patients is required for successful oncological outcomes. This article summarizes the details of the appropriate preoperative, intraoperative and postoperative management of the most common gastrointestinal cancers in our country.

Giriş

Ülkemizde en sık görülen 10 kanserden, gastrointestinal sistem kaynaklı olanlar görülme sıklığına göre kolorektal kanser dördüncü, Mide kanseri altıncı ve pankreas kanserleri dokuzuncu sırada yer almaktadır⁽¹⁾. Gastrointestinal sistem kaynaklı tümörlerin tanı, evreleme ve özellikle tedavi aşamalarında organ koruyucu cerrahilerin yanında pelvik ekzenterasyon, peritonektomi, hipertermik intraperitoneyal kemoterapi (HIPEK) ve pankreatikoduodenektomi gibi karmaşık ve morbiditesi yüksek cerrahi girişimler uygulanabilmektedir.

Onkolojik gastrointestinal cerrahi başarısını sadece titiz ve uygun cerrahi teknik belirlememektedir. Cerrahi girişim için uygun hasta seçimi, ek hastalıkların varlığı ve uygulanacak cerrahiye etkileri, enfeksiyon riskini azaltmak için uygun antibiyotik profilaksisi ve tromboembolik olayları engellemek için uygun ilaç ya da ilaç dışı profilaksinin uygulanması ve ameliyat sonrası

uygun hasta bakımı da başarıyı etkileyen en önemli etkenler arasında yer alır.

Gastrointestinal kanserlerin tedavi seçenekleri arasında cerrahi girişimler dışında adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Bu nedenle gastrointestinal tümörlü hastaların tedavisi ve yönetimi, cerrahi ekip, gastroenterolog, girişimsel radyolog, patolojik, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğundan oluşacak multidisipliner bir takım tarafından çoklu yöntem ile hastaya uygun, bireysel olarak düzenlenmelidir. Bu yaklaşım ile hastaların sağ kalımında artış sağlanmaktadır^(2,3).

Onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanan hastalarda en uygun sonuçlara ulaşmanın anahtarı ameliyat sonrası gelişmiş iyileşme (ASGİ) protokollerinin uygulanmasıdır. ASGİ protokollerinin uygulanması ile ameliyat sonrası iyileşmeyi hızlandığı, morbidite oranlarının azaldığı, hastaların düzelmeye zamanının ve hastanede kalış sürelerinin kısaltıldığı gösterilmiştir. ASGİ'nin

temel ilkeleri, minimal invazif girişimler, etkin anestezi yöntemlerinin ve hedefe yönelik sıvı tedavisinin uygulanmasıyla cerrahi travmaya bağlı metabolik stresi azaltmak; ameliyat sonrasında da hastanın erken mobilizasyonu, uygun ağrı yönetimi ve oral ya da enteral beslenmenin erken dönemde başlanması gibi işlevlerin kısa zamanda normale dönmesine destek olacak müdahalelerden oluşmaktadır. Ameliyat sonrası gelişmiş iyileşmenin etkin olabilmesi için ameliyat öncesinde planlı bir şekilde hastaya uygulanacak protokol hakkında bilgi verilmeli ve anlaması sağlanmalıdır⁽⁴⁾.

Ameliyat Öncesi Değerlendirme ve Yönetim

Onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanacak ve anestezi verilecek hastaların sağlık durumları çeşitli ve kendilerine özgüdür. Hasta değerlendirilmesi, ameliyat sonrası iyileşmeyi uzatabilecek ve komplikasyon riskini belirleyebilecek genel sağlık durumu ve hastanın işlevsel kapasitesine odaklanır.

Ameliyat öncesi değerlendirme beslenme, fiziksel egzersiz, varsa sigara ve alkol alımının kesilmesi ile hipertansiyon, anemi ve diyabet gibi tıbbi durumların optimizasyonunun sağlanmasını içerir⁽⁵⁾.

Majör cerrahi sonucu katabolik yanıt ortaya çıkar ve katabolik yanıt inflamasyon, protein katabolizması ve nitrojen kaybı ile sonuçlanır. Malnutrisyon ve sarkopeni onkolojik gastrointestinal cerrahi sonrası bu katabolik yanıtı artırarak cerrahi sonrası olumsuz sonuçlara yol açabilir⁽⁶⁾. Major abdominal cerrahi geçirecek tüm hastalar için standart beslenme taraması, Nurtisyonel risk skor, MUST ve subjektif global değerlendirme gibi tarama testleri ile mutlaka yapılmalı ve riskli olan hastalara oral beslenme desteği başlanmalıdır⁽⁷⁾. Ameliyat öncesi karbonhidrat yüklemesi yapılması ameliyat sonrası insülin direncini ve hiperglisemi riskini azalttığı gösterilmiştir; ancak morbiditeyi azalttığı kanıtlanamamıştır⁽⁸⁾.

Alkol ve sigara kullanımının ameliyattan dört hafta önce kesilmesi delirium ve solunumsal komplikasyonları azalttığı ve özellikle fiziksel egzersizlere başlanmasının ameliyat sonrası sarkopeni riski ve protein gereksinimini düşürdüğü gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Kontrolsüz diyabeti bulunan hastaların ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyonlarının ve mortalitelerinin artması nedeniyle onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanacak diyabetik hastaların HbA1c değerinin %6 veya altında tutulması önerilir⁽⁹⁾.

İlaçların uygun dozu ve infüzyon hızının belirlenmesi için ameliyat öncesi renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

Ameliyat öncesi tahmini glomerüler filtrasyon hızının (GFH) düşük olması major organların işlevselliğinde azalmanın göstergesidir. GFH azalması sonucu ilaç metabozizmasındaki değişimler, sıvı-elektrolit dengesizliği ve ödem gelişmesi nedeniyle yara iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolündeki zorluklar ciddi komplikasyonlara yol açabilir⁽¹⁰⁾. Mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalarda GFH <60 ml/dk/1.73 m² olması ameliyat sonrası komplikasyon gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Anemisi bulunan gastrointestinal kanserli hastalarda ameliyat öncesi demir replasmanı yapılmasının hemogloblin değerini yükselttiği ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilememiştir⁽¹²⁾.

Ameliyat öncesi açlık süresinin kısa tutulması ile hastanın ameliyat öncesi susuzluk, açlık, anksiyete ve ağrı algısının azaltılması hedeflenmektedir. Anestezi verilmeden altı saat öncesine kadar hastanın yemek yemesi ve iki saat öncesine kadar sıvı tüketmesinin, ameliyat öncesi sıvı kaybını azalttığı ve aspirasyon riskini artırmadığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Onkolojik kolorektal cerrahi öncesi antibiyotik profilaksisi insizyon yapılmadan 30 dakika içerisinde intravenöz olarak uygulanmalıdır. Antibiyotik profilaksisi için; 2 gr. sefazolin ile 500 mg metronidazol ya da sadece 1 gr. ertapenem, penisilin alerjisi olan hastalarda 500 mg levofloksasin ile 500 mg metronidazol tek doz olarak tercih edilebilir⁽¹³⁾.

Özellikle kemoterapi ile kortikosteroid tedavisi alan ve yandaş hastalığı bulunan hastalarda hiperkoagülabile ve tromboemboli riski artmaktadır. Kanser nedeniyle cerrahi uygulanacak olan hastalardaki ölümcül pulmoner emboli riski kanser olmayan hastalara göre iki kat daha fazladır ve kanser, tromboemboli profilaksi başarısızlığında bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu nedenlerle onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanacak tüm hastalarda ameliyat sırasında aralıklı pnömotik kompresyon uygulanmalı, antikoagülasyon için kontrendikasyonu bulunmayan ve onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanacak her hasta düşük molekül ağırlıklı heparin ya da fraksiyone olmayan heparin ile profilaksi açısından mutlaka değerlendirilmelidir^(14, 15).

Ameliyat Yönetimi

Makalenin bu bölümünde kolorektal kanser mide kanseri ve pankreatik kanser nedeniyle onkolojik cerrahi uygulanan hastalardaki peroperatif yönetimler ayrı ayrı ele alınacaktır.

Kolorektal Kanserler

Ülkemizde kolorektal kanserler tüm yaş ve her iki cinsiyet için 100,000 kişide 20.6 sıklıkla en sık görülen gastrointestinal sistem kanseridir⁽¹⁾. Kolorektal onkolojik cerrahi uygulanacak hastaların standart ameliyat öncesi değerlendirilmesi ve yönetiminde hastalara probiyotik verilmesinin enfeksiyon riskini azaltabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur⁽¹⁶⁾. ASĞİ protokolleri onkolojik kolorektal cerrahi uygulanan hastalarda etkin olarak uygulanabilir olduğu kanıt düzeyi yüksek çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Kolon temizliği yapılacaksa, mekanik temizlik ile birlikte oral antibiyotik kullanılmalıdır, hasta ameliyata girerken dehidratasyonun önlenmesi için intravenöz sıvı verilmeli, ameliyat esnasında uygulanacak sıvı tedavisi 3 ml/kg/saat hızını geçmemelidir⁽⁷⁾.

Onkolojik kolorektal cerrahi girişimler laparoskopik, robotik ya da açık cerrahi ile yapılabilir, cerrahi erişim yolundan bağımsız olarak kolorektal onkolojik cerrahi ilkeleri embriyonik visseral fasya bozulmadan ve mezenter kökündeki lenf nodlarının da dahil edileceği şekilde tümör ve bölgesel lenf nodlarının tam bir mezokolik/mezorektal eksizyon ile santral vasküler ligasyonun sağlanmasıdır. Mezokolik/mezorektal plan diseksiyonunun tamlığı, çıkarılan lenf nodu sayısı ve dairesel rezeksiyon sınırı onkolojik sonuçları etkileyen en önemli etkenlerdir⁽¹⁸⁾.

Mide Kanserleri

Tüm yaş ve her iki cinsiyet için 100,000 kişide 12,6 sıklığı ile mide kanserleri ülkemizde görülen ikinci en sık gastrointestinal sistem kanseridir⁽¹⁾. Mide kanserli hastaların ameliyat öncesi yönetiminde ASĞİ uygulamaları yaygınlık kazanmakla birlikte standardize edilmiş uygulamalar hala mevcut değildir⁽¹⁹⁾.

Klinik olarak T evresi iki ve altında veya bölgesel lenf nodu saptanmayan erken evre mide kanserli hastalarda mide koruyucu cerrahi yaklaşımlar uygulanabilirken klinik olarak bölgesel lenf nodu saptanan lokal ileri evre mide kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası standart cerrahi girişim, yeterli lenf nodu diseksiyonunun yapıldığı ve mikroskopik olarak tümörsüz sınırın (R0) sağlandığı radikal ya da total gastrektomidir. R0 rezeksiyon sağlanması için çeşitli kılavuzlarda makroskopik olarak tümörün proksimal cerrahi sınırının 3 ile 8 cm arasında olması gerektiği önerilmektedir^(20, 21).

Perigastrik lenf nodlarıyla birlikte hepatik arter, çölyak gövde ve splenik arter üzerindeki lenf nodlarının da çıkarılmasının (D2 lenfadenektomi) morbiditeyi art-

tığı; ancak bölgesel nüksü azaltıp sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir ve tecrübeli yüksek hacimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir⁽²⁾.

Minimal invazif gastrektomi uygulamalarının dezavantajı öğrenme eğrisinin uzun olmasıyla birlikte açık gastrektomiyle karşılaştırıldığında morbidite, R0 rezeksiyon oranı, çıkarılan lenf nodu sayısı ve 1 yıllık sağ kalım açısından fark saptanmamıştır^(22, 23).

Laparoskopik ve açık gastrektomilerde hasta kontrollü epidural analjezinin, hasta kontrollü intravenöz opioid analjeziye ve transversus abdominis düzlemsel blok analjezisine üstünlüğü gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

İntraoperatif cerrahi dren koymanın perioperatif mortalite, morbidite, yeniden ameliyat oranlarını azaltmadığı ve hastanede kalış süresini uzattığı, nazogastrik tüp yerleştirmenin de anastomoz kaçak riskini, solunumsal komplikasyonları azaltmadığı gösterilmiştir^(24, 25).

Pankreas Kanserleri

Pankreas kanserleri, tüm yaş ve her iki cinsiyet için 100,000 kişide 7,9 sıklığı ile ülkemizde görülen üçüncü en sık gastrointestinal sistem kanseridir⁽¹⁾. Cerrahi rezeksiyon, pankreatik kanserin tedavisinde potansiyel olarak küratif olan tek seçenektir; ancak pankreatik kanserin ve cerrahi tekniğinin karmaşık doğası nedeniyle ameliyat sonrası morbidite oranları yüksek kalmaktadır ve onkolojik pankreatik cerrahide ASĞİ uygulamalarına uyum çok yavaştır⁽²⁶⁾.

Uzak metastazı olmayan pankreas kanserleri tümörün bölgesel yaygınlığına göre, rezektabl, sınırda rezektabl ve lokal-ileri olarak üç gruba ayrılır. Tümörün süperior mezenterik arteri 180° veya daha az çevrelemesi sınırda rezektabl olarak değerlendirilirken, Süperior mezenterik ven ve portal veni çevrelemesi lokal-ileri olarak yorumlanır. Sınırda rezektabl ve lokal-ileri pankreas kanserleri için neoadjuvan kemoradyoterapi rezektabilite şansını artırmaktadır⁽²⁷⁾.

Pankreas kanserindeki cerrahi seçenekler Pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı), distal pankreatektomi ile splenektomi ve total pankreatektomi ameliyatlardır. Paraaortik lenf nodları ve sinir pleksusunu içeren genişletilmiş rezeksiyonun sağ kalıma faydası gösterilememiştir.

Laparoskopik distal pankreatektominin açık cerrahiye göre sağ kalım farkı olmamakla birlikte hastanede kalış süresi ve oral beslenmeye başlanma süresi daha kısa bulunmuştur. Laparoskopik pankreatikoduodenektomi ise henüz yaygın kullanım alanı bulamamıştır⁽²⁷⁾.

Ameliyat Sonrası Yönetim

Onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası yönetimin ana hedefleri; hastanın hareketsiz kaldığı zamanı kısaltmak ve sağlığının ameliyat öncesi döneme dönmesi için gerekli işlemleri yapmaktır.

Onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunun ameliyat sonrası takibinde yoğun bakım ünitesi (YBÜ) şartları gerekmez. Çoğu durumda hastaların komorbiditeleri nedeniyle YBÜ ihtiyacı olabilir. Kanser sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır ve yaşlı hastalardaki kardiyovasküler, pulmoner veya metabolik kaynaklı bir yandaş hastalık bulunması bu hastaları ameliyat sonrasındaki dönemde komplikasyonlara yatkın hale getirebilir

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda mekanik ventilasyon desteği süresi uzayabilir. Kontrolsüz diyabeti bulunan hastalarda devamlı insülin infüzyonu ve yakın kan şekeri takibi gerekebilir. Kalp yetmezliği bulunan hastalar kardiyak disritmilere yat-

kındırlar ve sürekli nabız ritim takibi ya da vazopressör infüzyonuna ihtiyaç duyabilirler. Serebrovasküler olay hikayesi bulunan hastalar, sirozlu böbrek yetmezlikli ve sepsise yol açabilecek immün yetmezlikli hastalar da ameliyat sonrası YBÜ takibi gerekebilir.

Yoğun bakımda ameliyat sonrası takip edilen onkolojik gastrointestinal cerrahi uygulanmış hastalara özel- likli izlem gerekir. Yaşamsal bulguların, sıkı bir aldığı/ çıkardığı takibinin ve laboratuvar değerlerinin izlemi- nin yanında karın muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Ab- dominal distansiyon hayatı tehdit edici bir kanamanın, anastomoz kaçağının ya da kompartman sendromunun bulgusu olabilir. Enfeksiyon ve yara ayrışması açısın- dan kesi yeri mutlaka izlenmelidir. Ostomiler, canlılığı ve işlevselliği açısından değerlendirilmelidir. Ameliyat sonrası cerrahi komplikasyonlar hastanın beklenmedik şekilde yeniden ameliyat edilmesini gerektirebilir ve bu durum morbidite ve hatta mortalitenin en büyük sebe- bi olabilir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Bu hastaların dikkatli bir şekilde yoğun bakım takibi başarılı sonuçların anahtarıdır.

KAYNAKLAR

- (1) IARC. GLOBOCON 2020. 2022 (Erişim Tarihi: 12.07.2022); Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/>.
- (2) Li, G.Z., G.M. Doherty ve J. Wang. *Surgical Management of Gastric Cancer: A Review*. JAMA Surg. 2022. 157 (5): 446-454.
- (3) Cervantes, A., S. Rosello, E. Rodriguez-Braun ve ark. *Progress in the multidisciplinary treatment of gastrointestinal cancer and the impact on clinical practice: perioperative management of rectal cancer*. Ann Oncol. 2008. 19 Suppl 7: vii266-72.
- (4) AlBalawi, Z., L. Gramlich, G. Nelson ve ark. *The Impact of the Implementation of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS (R)) Program in an Entire Health System: A Natural Experiment in Alberta, Canada*. World J Surg. 2018. 42 (9): 2691-2700.
- (5) Baldini, G. ve W.J. Fawcett. *Anesthesia for colorectal surgery*. Anesthesiol Clin. 2015. 33 (1): 93-123.
- (6) Crossland, H., S. Skirrow, Z.A. Puthucherry ve ark. *The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points*. J Physiol. 2019. 597 (5): 1259-1270.
- (7) Lobo, D.N., L. Gianotti, A. Adiamah ve ark. *Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group*. Clin Nutr. 2020. 39 (11): 3211-3227.
- (8) Gianotti, L., R. Biffi, M. Sandini ve ark. *Preoperative Oral Carbohydrate Load Versus Placebo in Major Elective Abdominal Surgery (PROCY): A Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Phase III Trial*. Ann Surg. 2018. 267 (4): 623-630.
- (9) Critchley, J.A., I.M. Carey, T. Harris ve ark. *Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study*. Diabetes Care. 2018. 41 (10): 2127-2135.
- (10) James, M.T., B.R. Hemmelgarn, N. Wiebe ve ark. *Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study*. Lancet. 2010. 376 (9758): 2096-103.
- (11) Tanaka, Y., M. Kanda, C. Tanaka ve ark. *Usefulness of preoperative estimated glomerular filtration rate to predict complications after curative gastrectomy in patients with clinical T2-4 gastric cancer*. Gastric Cancer. 2017. 20 (4): 736-743.
- (12) Ploug, M., R. Kroijer, N. Qvist ve ark. *Preoperative Intravenous Iron Treatment in Colorectal Cancer: Experience From Clinical Practice*. J Surg Res. 2022. 277: 37-43.

- (13) Ahn, B.K.veK.H. Lee. Single-dose antibiotic prophylaxis is effective enough in colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2013. 83 (9): 641-5.
- (14) Garcia Escobar, I., M. Antonio Rebollo, S. Garcia Adrian ve ark. Safety and efficacy of primary thromboprophylaxis in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2017. 19 (1): 1-11.
- (15) Emoto, S., H. Nozawa, K. Kawai ve ark. Venous thromboembolism in colorectal surgery: Incidence, risk factors, and prophylaxis. *Asian J Surg.* 2019. 42 (9): 863-873.
- (16) Pitsillides, L., G. Pellino, P. Tekkis ve ark. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients.* 2021. 13 (5).
- (17) Ni, X., D. Jia, Y. Chen ve ark. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2019. 23 (7): 1502-1512.
- (18) Konishi, T.veY.N. You. Complete Mesocolic Excision and Extent of Lymphadenectomy for the Treatment of Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2022. 31 (2): 293-306.
- (19) Hu, Y., A.W. Hsu ve V.E. Strong. Enhanced Recovery After Major Gastrectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021. 28 (12): 6947-6954.
- (20) Smyth, E.C., M. Verheij, W. Allum ve ark. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016. 27 (suppl 5): v38-v49.
- (21) Japanese Gastric Cancer, A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017. 20 (1): 1-19.
- (22) Kim, H.G., J.H. Park, S.H. Jeong ve ark. Totally laparoscopic distal gastrectomy after learning curve completion: comparison with laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *J Gastric Cancer.* 2013. 13 (1): 26-33.
- (23) van der Veen, A., H.J.F. Brenkman, M.F.J. Seesing ve ark. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021. 39 (9): 978-989.
- (24) Waldhausen, J.H.veB.D. Schirmer. The effect of ambulation on recovery from postoperative ileus. *Ann Surg.* 1990. 212 (6): 671-7.
- (25) Jeong, O.veH.G. Kim. Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Program in Perioperative Management of Gastric Cancer Surgery: a Nationwide Survey in Korea. *J Gastric Cancer.* 2019. 19 (1): 72-82.
- (26) Karunakaran, M.veS.G. Barreto. Is enhancing recovery after pancreatic cancer surgery even possible?-a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2021. 10 (5): 49.
- (27) Kamisawa, T., L.D. Wood, T. Itoi ve ark. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2016. 388 (10039): 73-85.
- (28) Wright, D.B., C.E. Koh ve M.J. Solomon. Systematic review of the feasibility of laparoscopic reoperation for early postoperative complications following colorectal surgery. *Br J Surg.* 2017. 104 (4): 337-346.
- (29) Bos, M.M., F. Bakhshi-Raiez, J.W. Dekker ve ark. Outcomes of intensive care unit admissions after elective cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2013. 39 (6): 584-92.
- (30) Babcock, B.D., M.A. Aljehani, B. Jabo ve ark. High-Risk Stage II Colon Cancer: Not All Risks Are Created Equal. *Ann Surg Oncol.* 2018. 25 (7): 1980-1985.



KANSER HASTALARINDA AKUT KARIN

Dr. Ömer Cennet

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Kanser hastalarında akut karın bir takım etiyolojik ve tanısal farklılıklar/güçlükler içermektedir. Gastrointestinal yakınmaları sık olan kanser hastaları, kitlenin direk etkisi veya yapışıklıklar nedeniyle obstrüksiyon veya perforasyon riski altındadır. Ayrıca immünsüpresyon bazı bulguları gizleyerek başvuruda veya tanıda gecikmelere yol açabilir. Kanser hastalarına özgü bazı enfeksiyonlar veya patolojiler mevcuttur. Bu grup hastalarda klinik olarak şüpheli olunmalı ve ileri tanı modalitelerinin kullanımında eşik değeri düşük tutulmalıdır.

Abstract:

Acute abdomen in cancer patients contains some etiological and diagnostic differences/difficulties. Cancer patients with frequent gastrointestinal complaints are at high risk of obstruction or perforation due to adhesions or the direct effect of the mass. In addition, immunosuppression may cause delays in admission or diagnosis by masking some findings. There are some infections or pathologies specific to cancer patients. In this group of patients, clinicians should behave vigilantly and the threshold value should be kept low in the use of advanced diagnostic modalities.

Giriş

Kanser dünya genelinde birçok ülkede en sık ölüm nedeni arasında yer almaktadır⁽¹⁾. Kanser hastalarında tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler neticesinde sağkalım önemli derecede artmıştır⁽²⁾. Bu nedenle bu hastaların gerek kendi malignansileriyle ilgili gerekse tedavinin etkileri ile ilgili komplikasyonlarla karşılaşma olasılıkları artmıştır. Akut karın cerrahi pratiğinde önemli yer tutan acil müdahale ve tedavi gerektiren durumların tümüdür. Kanser hastaları, gastrointestinal yakınmalar ve akut karın nedeniyle acil servis başvurularında heterojen ve yaygın bir kategoridedir. Bu başvurular altta yatan malignansi ile ilişkili özel durumlar olabileceği gibi, tedavi ve immünsüpresyona sekonder durumlarla ilişkili de olabilir. Ayrıca normal sağlıklı hasta popülasyonunda gözlenen akut apandisit, divertikülit, kolesistit, herniler vb. durumlarla da karşı-

laşılabilmekle birlikte bu bölümde kanserle ilişkili özel durumlar ele alınmıştır.

Kanser varlığında akut karın, normal popülasyona göre birtakım ayırıcı tanı ve tedavide yaklaşım farklılıkları gösterebilir. Hastanın, bilinen kanser tanısının prognozu, beklenen sağkalımı, yaygınlığı, almış olduğu veya devam etmekte olan onkolojik tedavi süreçleri (kemoterapi, radyoterapi), yüksek doz analjezik alıyor olması, tanı ve karar verme süreçlerini etkilemektedir. Kanser hastalarında akut karın temel olarak hastaların malignansilerinin oluşturduğu direk etkiye bağlı durumlar ile immünsüpresyon ve tedaviye ikincil durumlar olarak iki ana kategoriye ayrılabilir. Tüm hastalarda tanı ve tedavi süreci multidisipliner yaklaşımla sürdürülmelidir.

Altta Yatan Malignansi ile ilişkili Durumlar

Intraabdominal ve pelvik malignansiler ile ekstraabdominal kaynaktan (meme, akciğer vb.) metastaz

sonucu belirgin gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular tümörün direk basısı, invazyon, asit varlığı veya geçirilmiş ameliyatlar sonucu oluşan adezyonlar, herniler ve striktürlere ikincil gelişebilir⁽³⁾.

İntestinal Obstrüksiyon

İntestinal obstrüksiyon hastalık rekürrensi ve progresyonu ile ilişkili olabileceği gibi kanserin ilk tanısı şeklinde kendini gösterebilir. En sık over ve kolorektal kanserler malign intestinal obstrüksiyona yola açar⁽⁴⁾. Tedavide amaç bulantı, kusma ve ağrı gibi semptomların ortadan kaldırılması, oral alımın sağlanabilmesi ve hastanın hızlıca kanserle ilişkili tedavi sürecinin sürdürülebilmesi olarak sıralanabilir. Malign intestinal obstrüksiyonlarda tedavi seçenekleri arasında cerrahi, endoskopik girişimler ve medikal tedavi vardır. Tüm hastalar hikâye ve fizik muayene ile değerlendirildikten sonra serum elektrolitleri tam kan sayımı ve laktat düzeylerine bakılmalıdır. Bu hastalarda hipovolemi ve elektrolit bozuklukları sıktır. Sıvı resusitasyonu ve etkinliğinin yakın takibi yapılmalıdır. Nasogastrik dekompresyon distansiyonu olan ve sık kusmaları olan hastalarda uygulanabilir⁽⁵⁾. Parsiyel veya tam obstrüksiyon tablosu görülebilir. 'Kapalı lup' obstrüksiyonunu ayırımı yapılması önemlidir. Bu hastalarda direkt grafi başlangıç görüntülemesi olarak yapılsa da bilgisayarlı tomografi (BT) çoğu intestinal obstrüksiyondan şüphelenilen hastalarda uygun ve yol göstericidir⁽⁶⁾. Hastanın kliniği ve obstrüksiyonun düzeyine göre (mide çıkımı, ince barsak veya kalın barsak düzeyli) uygun tedavi seçenekleri uygulanır⁽⁴⁾.

Cerrahi; konservatif tedaviye cevap vermeyen, tam obstrüksiyonu olan, iske mi bulguları olan, yüksek operatif riski olmayan (kardiyak, pulmoner açıdan) hastalarda endikedir⁽⁷⁾. Cerrahi için muhtemel kontrendikasyonlar; tedavisi mümkün olmayan kanser ile birlikte asit varlığı, yaygın karsinamotosis, çoklu obstrüksiyon düzeyi olarak sıralanabilir⁽³⁾. Cerrahi esnasında mümkün olan en hızlı, basit ve efektif yöntem tercih edilebilir. İntraoperatif bulgulara göre, adezyolisis, segmenter rezeksiyon, by-pass, diversiyon ostomileri, tahliye amaçlı gastrostomi veya enterostomiler uygulanabilir⁽⁸⁾. Endoskopik stent tatbiki, balon dilatasyon vb uygulamalar; genel anestezi için uygun olmayan, cerrahi kabul etmeyen, cerrahiye köprü amaçlı hastalarda uygulanabilir. Ancak bu girişimlerde yüksek re-obstrüksiyon oranları ve kısa patensi süreleri bildirilmektedir⁽⁹⁾. Medikal tedavi olarak antiemetikler, antisekretuar ilaçlar, analjezikler kombine olarak palyatif amaçla verilebilir. Ayrıca peritoneal karsinamotosis olgularında

steroid tedavi şemaları ile ilgili kısa dönemde başarılı sonuçlar bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

İntestinal İske mi/Perforasyon

Kanser hastaları artmış barsak iskemisi/nekrozu ve perforasyonu riski altındadır. Bu perforasyon tümörün infiltre ettiği alanlarda veya obstrüksiyonun proksimalinde gelişebilir. Ayrıca hastanın aldığı medikal tedavi (kemotöreatik ajanlar, steroidler vb.) sonucu da gelişebilir. Bazı hastalarda vasküler komplikasyonlar (tromboz, oklüzyon vb.) sonucunda segmenter veya diffüz barsak iskemileri gözlenebilir⁽¹¹⁾. Burada dikkat edilmesi gereken nokta bu hastalar immünsüpre olabileceği için; klasik peritonit bulguları vermeyebilir veya müphem gastrointestinal semptomlarla başvurabilirler. Bu açıdan bu grup hastalarda klinik değerlendirme esnasında GIS semptomları varlığında perforasyon açısından yüksek şüphe duyulmalıdır. Mümkün olduğunda BT en güvenilir tanıda yardımcı metottur⁽⁶⁾. Tedavide karar verirken tümör yükü, prognozu hasta ve aile isteği gibi birçok durum göz önüne alınmalıdır. Serbest perforasyonu olan birçok hastada cerrahi eksplorasyon ile kaynak kontrolü şarttır. Sınırlı perforasyon, sistemik sepsis bulgularını olmaması veya terminal dönemdeki bir hastanın/yakınlarının talebiyle konservatif tedavi uygulanabilir. Bu durumda geniş spektrumlu antibiyotiklerle birlikte perkütan drenajlar gerekebilir⁽¹²⁾.

Tedavi ve/veya İmmünsüpresyon ile İlgili Durumlar

Kanser hastalarında malignansinin direk veya dolaylı etkisiyle ve beraberinde alınan tedavilerin etkisiyle immünsüpresyon sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastalarda acil gastrointestinal durumlar daha komplike bir seyir gösterebilir. İmmünsüpre hastalar heterojen bir grup olup sıklıkla acil servis başvuruları görülmektedir. Bu heterojen grubu sınıflandırmak için bazı tanımlar yapılmıştır⁽¹³⁾. Buna göre AIDS, nötropenik veya kemoterapi altındaki malignansi ve transplant hastaları ciddi immünsüpre hastalardır. Bu hastalarda normal popülasyonda gözlenmeyen nadir cerrahi problemler görülebilir.

Nötropenik Enterokolit (Tiflit)

Nötropenik enterokolit (NEK); nötropenik kanser hastalarında akut karın ağrısının en sık nedenidir. Çoğunlukla kemoterapiden 1-2 hafta sonra görülür⁽¹⁴⁾. Tanısı konulduğunda mortalitesi %50 civarındadır⁽¹⁵⁾. Hastalar genellikle nötropeniye eşlik eden ateş, barsak duvar kalınlığında artış, ishal ve akut karın ağrısıyla bulgu verir. Radyolojik olarak BT veya USG'de kolonda artmış duvar kalınlığı izlenebilir. Tedavide barsak

istirahati ve antibiyotik kullanılır. Anti - psödomanal etkinliği olan beta-laktam grubu antibiyotikler, karbopenemler veya piperasilin-tazobaktam ilk sırada tercih edilir. Hasta yakın takip edilmelidir. Cerrahi iskemi veya perforasyon bulguları olduğunda endikedir⁽¹⁶⁾.

Enfeksiyöz Kolitler (CMV, Clostridium)

Kanser hastaları enterik ve intraabdominal enfeksiyonlar açısından risk altındadır. Clostridium difficile (CD) gibi bakteriyel enfeksiyonlar, CMV koliti gibi viral enfeksiyonlar veya bazı parazitler enfeksiyonlar immünsuprese kanser hastalarına spesifik karşımıza çıkabilmektedir. CD koliti hastane kaynaklı kolit ve ishal nedenleri arasında ilk sıradadır⁽¹⁷⁾. İleri yaş, uzamış antibiyotik kullanımı risk faktörleri arasındadır. Bazı kemotöreatik ajanlarda ve rejimlerde daha sık görülür⁽¹⁸⁾. Tanıda kültür ve toksin testleri değişen sensitivite ve spesifisite oranlarında yardımcıdır. Ancak asemptomatik taşıyıcılık tanıda zorluklara yol açabilir. Kolonoskopide psödomembranöz kolitin tespiti spesifiktir⁽¹⁹⁾. Ancak rutin kolonoskopi bu grup hastalarda uygun

değildir. Tedavide metronidazol, vankomisin içeren antibiyotik rejimleri kullanılır. CMV koliti; AIDS veya transplantasyon sonucu immünsuprese hastalarda sıktır. Hemotolojik malignansi ve kemik iliği nakillerinde de son zamanlarda sıklığı artmıştır. Nükleik asit veya anti-kor tabanlı kitler tanıda kullanılır. Tedavide gansiklovir ilk sıra tercihtir. Ayrıca nakil hastalarında CMV profilaksisi de faydalıdır⁽²⁰⁾.

Radyasyon Enteriti

Radyasyon enteriti, karın veya pelvis kanser tedavileri için radyoterapi alan hastalarda ortaya çıkar. Barsakta mikrovasküler düzeyde değişimler, etkilenen segmentte mukozal hasar ülserasyon, gis kanama, perforasyon, striktürle karşımıza çıkabilir⁽²¹⁾. İnce barsak radyoterapinin etkilerine daha duyarlıdır. Tedavide mümkün olduğunca konservatif seçenekler tercih edilir. 5-ASA, oktreotit, probiyotikler kullanılabilir. Kronik radyasyon enteritinde fibrozis açısından farmakolojik ajanlar kısıtlıdır. Obstruksiyona yola açan striktürlerde etkilenen segmentin rezeksiyonu gerekebilir⁽⁶⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021; 127: 3029-30.
- (2) Hulvat MC. Cancer incidence and trends. *Surgical Clinics*. 2020; 100: 469-81.
- (3) Krouse RS. Malignant bowel obstruction. *Journal of surgical oncology*. 2019; 120: 74-7.
- (4) Bosscher M, Van Leeuwen B, Hoekstra H. Surgical emergencies in oncology. *Cancer treatment reviews*. 2014; 40: 1028-36.
- (5) Cameron JL, Cameron AM. *Current Surgical Therapy E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2019.
- (6) Morani AC, Hanafy AK, Marcal LP, Subbiah V, Le O, Bathala TK, et al. Imaging of acute abdomen in cancer patients. *Abdominal Radiology*. 2020; 45: 2287-304.
- (7) Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer. *Annals of surgical oncology*. 2001; 8: 632-7.
- (8) Fackche NT, Johnston FM. Malignant Bowel Obstruction. *Advances in surgery*. 2021; 55: 35-48.
- (9) Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *European Journal of Cancer*. 2008; 44: 1105-15.
- (10) Hsu K, Prommer E, Murphy MC, Lankarani-Fard A. Pharmacologic management of malignant bowel obstruction: when surgery is not an option. *Journal of Hospital Medicine*. 2019; 14: 367-73.
- (11) Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5: 632-4.
- (12) Badgwell B, Feig BW, Ross MI, Mansfield PF, Wen S, Chang GJ. Pneumoperitoneum in the cancer patient. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14: 3141-7.
- (13) Scott-Conner C, Fabrega A. Gastrointestinal problems in the immunocompromised host. *Surgical endoscopy*. 1996; 10: 959-64.
- (14) Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Current treatment options in gastroenterology*. 2006; 9: 249-55.
- (15) Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence

- quality. *European journal of haematology*. 2005; 75: 1-13.
- (16) Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23: 42.
- (17) Bishop KD, Castillo JJ. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in adult oncology patients with a history of recent hospitalization for febrile neutropenia. *Leukemia & lymphoma*. 2012; 53: 1617-9.
- (18) Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 1993; 17: 109-13.
- (19) Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *New England journal of medicine*. 2002; 346: 334-9.
- (20) Zaia JA. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases*. 2002; 35: 999-1004.
- (21) Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *Current gastroenterology reports*. 2002; 4: 361-5.



KANSER HASTASINDA YOĞUN BAKIM GEREKTİREBİLECEK HEPATOBİLİYER SORUNLAR

Dr. Hilmi Anıl Dinçer, Dr. Ahmet Bülent Doğrul

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Kanser hastaları, medikal ve cerrahi tedaviye bağlı yan etkilere ve komplikasyonlara yatkın kırılgan hasta grubunu oluşturmurlar. Mevcut yan etkiler sıklıkla hepatobiliyer sistem üzerine olmakta, hastaların kemoterapisinde gecikme yaşanmakta veya kemoterapi verilememekte, böylece morbidite ve mortalite artmaktadır. Ayrıca hepatobiliyer sistemin kendi maligniteleri de karaciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Tedavilere veya malignitelere ikincil gelişen komplikasyonların yönetimi genellikle servis şartlarında sağlanamamakta ve bu hasta grubunda yoğun bakım tedavisi hayat kurtarıcı olmaktadır. Yine de yoğun bakım tedavi algoritmaları halen standardize edilebilmiş değildir ve bu alanda geniş bilgi eksiklikleri mevcuttur. Bu yazıda kanser hastalarında sık görülen yoğun bakım gerektirebilecek hepatobiliyer problemler ana başlıklar halinde tartışılacaktır.

Abstract:

Cancer patients constitute a frail group of patients who are prone to side effects and complications related to medical and surgical treatment. Existing side effects are often on the hepatobiliary system, chemotherapy treatment is delay or chemotherapy cannot be given, thus increasing morbidity and mortality. In addition the malignities of hepatobiliary system can also affect the hepatic function. The management of complications related to treatment or the malignancy itself cannot be usually handled in the inpatient wards but requires intensive treatment at intensive care units. Nevertheless the intensive care treatment algorithms are not yet standardized and lack expanded knowledge. In this article the main hepatobiliary problems causing intensive care treatment in cancer patients will be evaluated.

Giriş

Kanser hastaları gelişebilecek komplikasyonlar ve ilaç yan etkileri açısından özel bir hasta grubunu oluşturmaktadırlar. Hepatik ve pankreatikobiliyer sistem malignitelerine sekonder gelişen biliyer obstrüksiyonlar ve bunların komplikasyonları, karaciğer rezeksiyonları sonrası gelişen başta remnant karaciğer yetmezliği olmak üzere asit, safra fistülleri vb. sorunlar ile kemoterapötik ilaçların hepatobiliyer sistem üzerindeki yan etkileri kanser hastalarında yoğun bakım gerekliliğinin başlıca sebepleridir.

Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer yetmezliği (KRsKY) tablosu, ameliyat sonrası hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, protombin zamanı uzaması, laktat yüksekliği ya da hepatik ensefalopati durumlarından bir veya daha fazlasını içeren karaciğerin sentez ya da ekskresyon fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. Uluslararası karaciğer çalışma grubu (ISGLS), ameliyat sonrası 5. günde görülen INR yüksekliği ile birlikte hiperbilirubinemi mevcudiyetini KRsKY tanısı koymak için yeterli kabul etmektedir⁽²⁾. Rezidü karaci-

ğer hacminin hepatektomi öncesinde mutlaka hesaplanması gerekmektedir. Karaciğer nakil vericisi gibi sağlıklı bir karaciğerde kalan karaciğer hacminin en az %30, yağlı karaciğer veya kemoterapi almış hastalarda % 30-35 ve sirozlu hastalarda ise %40-45 olması hedeflenmelidir⁽³⁾. KRsKY %0,7-9 arasında görülürken, bu nedenle oluşan mortalite ise %5'e kadar bildirilmektedir⁽⁴⁾. Hepatoselüler karsinom (HCC) genellikle siroz zemininde geliştiği için KRsKY tablosu HCC nedenli yapılan hepatektomilerden sonra daha sık ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ileri hasta yaşı (>65), hepatektominin büyüklüğü, çıkarılacak HCC'nin sayısı ve hipoalbuminemi varlığı da KRsKY gelişimi açısından risk faktörleri arasında yer almaktadırlar⁽⁵⁻⁷⁾. KRsKY'den kaçınmak için Child A hastalarda parsiyel karaciğer rezeksiyonları ve Child B hastada minör rezeksiyonlar yapılması önerilirken, Child C hastada ise karaciğer nakli dışında tüm karaciğer cerrahileri kesin kontraendike olarak kabul edilmektedir.

Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası Asit

Karaciğer rezeksiyonlarından sonra en sık görülen komplikasyonlardan biri de asit gelişimidir. Aşırı miktarda asit gelişen hastalarda hastanede kalış süresi uzamakta, asit kaynaklı peritonit riski artmakta ve plazma hacim genişletici replasmanı ihtiyacı gelişmektedir⁽⁸⁾. Özellikle dirençli asiti olan hastalarda HCC rekürrens oranı ve mortalite daha yüksek saptanmıştır⁽⁹⁾. Çalışmalarda yüksek Child skoru olması, preoperatif portal hipertansiyon varlığı ve majör hepatektomi yapılması asit gelişiminde risk faktörleri olarak tanımlanmıştır ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁰⁾. Dirençli asitin tedavisi diüretik kullanılması, intravenöz (i.v.) sıvı replasmanı yapılması, seri parasentez ile bu esnada i.v. plazma hacim genişletici replasmanı yapılması, splanknik alanda vazokonstriksiyon yaratmak amaçlı non-selektif beta blokör kullanılması şeklindedir. Plazma genişletici kullanılmaması durumunda efektif arteriyel kan hacminin azalmasıyla karakterize dolaşım kollapsı gelişme riski artacak ve karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, dilüsyonel hiponatremi riski ve mortalite artacaktır⁽¹¹⁾. Hacim genişletici olarak albumin kullanılması yüksek maliyet ve sağ kalıma olan etkisi net olarak ortaya konamaması nedeniyle tartışmalı olmakla birlikte, hacim genişleticilere göre albumin kullanılması efektif arteriyel kan hacminin korunmasında daha etkili olarak kabul edilmektedir⁽¹¹⁾.

Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası Kanama

Karaciğer rezeksiyonu sonrasında kanama %5-10 arasında görülmektedir⁽¹²⁾. Karaciğer kesit yüzeyinden, hepatik arter ve ven dallarından, vena cava infe-

riordan veya diaframdan intraoperatif yetersiz hemotaz, öksürme gibi valsalva nedenli veya koagülasyon bozuklukları sebebiyle kanamalar görülebilmektedir. Kanamadan şüphelenildiği durumlarda hastanın yoğun bakım şartlarında monitörize izlenmesi reoperasyon zamanlaması ve hasta yönetimi açısından hayati önem arz etmektedir.

Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası Safra Kaçağı

Karaciğer rezeksiyonu sonrası safra kaçakları %5-17 arasında görülebilmektedir^(13, 14). En sık sebeplerini kalan karaciğer dokusundaki safra yolu güdüğünün tam kapatılmaması, safra yolu ile bağırsak arasında yapılan anastomoz kaçakları ve uygunsuz diseksiyon sırasında gözden kaçan safra yolu yaralanmaları oluşturmaktadır. Genellikle konservatif yöntemlerle tedavi sağlanabilmekle birlikte peritonit gelişmesi durumunda hastanın yoğun bakım şartlarında tedavi edilmesi mortalite üzerine olumlu etki göstermektedir.

Akut Kolesistit

Genel popülasyonda akut kolesistit görülme sıklığı %1-4 arasında iken kanser hastalarında bu oran net olarak bilinmemektedir. Ancak kanser hastaları kolesistit gelişimi açısından riskli grubu oluşturmaktadır⁽¹⁵⁾. Kanser hastalarında akut kolesistit yönetimi, beklenen sağ kalımın kısa oluşu, kolesistitin tekrarlama riski ve tedaviye ikincil yan etkiler nedenli zor olabilmektedir. Bu hasta grubunda etyolojide kolanjiyoselüler karsinom, safra kesesi kanserleri ve periampuller bölge tümörleri gibi tıkaçıcı mekanik sebepler, kemoembolizasyon gibi iatrojenik nedenler ile kemoterapötiklerle birlikte görülen nötropeni, immobil hasta, diyabet gibi medikal nedenler yer almaktadır. Bu medikal nedenler daha çok akalkülöz kolesistit şeklinde kliniğe yansımaktadır⁽¹⁶⁾. Akalkülöz kolesistit, kolelitazis ve sistik kanalda obstrüksiyon olmadan safra kesesi duvarında inflamasyon ve iskemi gelişmesi olarak tanımlanır. Kolesistitlerin %10'unu oluşturmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğunu yaşlı, düşkün, kanser hastası, immünsuprese, diyabetik, koroner arter hastası, uzamış total parenteral nütrisyon almış hasta, masif kan transfüzyonu yapılmış hasta veya yanık hastaları oluşturur. Hastalar genellikle verbal olarak yeterince kendini ifade edebilecek durumda olmadıkları için tanı konması kolay değildir ve gecikme ile komorbiditeler nedeniyle mortalitesi yüksek bir hastalık olarak kabul edilmektedir⁽¹⁷⁾. Hastaların çoğunluğu düşkün olmakla birlikte genellikle sağ üst kadranda ağrısı, ateş ve bazen sarılık ile klinik vermektedir. Sarılık genellikle ileri dönemde ortaya çıkmakta ve sepsis nedenli intrahepatik kolestaza ikincil veya Mirizzi sendromuna ikincil olarak gelişmekte-

dir. Tanıda ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve kole-sintigrafi kullanılmaktadır. Tedavide geniş spektrum-lu antibiyotikler, yoğun bakım desteği ve safra kesesi drenaj yöntemleri kullanılmaktadır. Hastaların genel durumları genellikle kolesistektomiye uygun olmadığı için perkütan kolesistostomi, ERCP ile sistik kanala stent konularak kese içi basıncın düşürülmesi ve EUS klavuzlu metalik stent ile safra kesesi drenajı yapılması ana tedavi tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Kolanjit

Kanser hastasında biliyer obstrüksiyon, kemoterapi geciktirme veya ilaç toksisite riskini artırma gibi önemli sorunlara neden olabilmektedir. Klinik daha çok tıkanmanın derecesi ve bakteriyel kontaminasyon varlığı ile ilgilidir. En ağır formu acil endoskopik girişimle birlikte yoğun bakım tedavisi gerektiren süpüratif kolanjit halidir. Tıkanma sebebi benign veya malign olabilir. Benign sebepler arasında taş, taşa ikincil darlık, radyoterapiye ikincil darlık, primer sklerozan kolanjit, otoimmün pankreatit ve kronik pankreatit sayılabilir iken malign sebepler pankreas kanseri, kolanjiyel karsinom, periampuller bölge tümörleri ile lenfoma gibi metastatik hastalıklardır. En sık sebep ise pankreas başı malignitesi olarak kabul edilmektedir⁽²¹⁾. Safra yolu tıkanmasına ikincil intrabilyer basınç ve geçirgenlik artışı ile bakteriyel translokasyon ve sepsise kadar gidebilecek enfeksiyon hali ortaya çıkmaktadır. Özellikle sfinkterotomi yapılmış ve endobilyer stent konulmuş hastalar ile koledokolitiazis hastaları biliyer tıkanıklık sonrası kolanjit ve sepsis gelişimi için riskli grubu oluşturmaktadırlar. Hastalarda genellikle Charcot triadı olarak bilinen ateş, karın ağrısı ve sarılık görülmektedir. Tabloya hipotansiyon ve mental durumda değişiklik eklenebilir (Reynauld pentadı). Ayrıca sepsis, şok ve çoklu organ yetmezliği de gelişebilmektedir. Kolanjitin şiddetinin belirlenmesi için 2018 yılında hazırlanan Tokyo klavuzu kullanılmaktadır⁽²²⁾. Tanıda USG, BT ve MRI kullanılmaktadır. Tedavinin ana basamağı obstrüksiyon sebebinin ortadan kaldırılmasıdır. Ağır kolanjit durumunda acil endobilyer dekompresyon uygulanması, geniş spektrumlu antibiyoterapiyle birlikte organ disfonksiyonu gelişmiş hastalarda yoğun bakım tedavisi gereklidir. Perkütan biliyer drenaj (PTK), ERCP'nin işe yaramadığı durumlarda biliyer dekompresyon, taşın distale itilmesi ve endobilyer stentleme için kullanılabilir ancak enfeksiyonun intrahepatik sahaya taşınma riski ve kanser hastalarının nötropeniye yatkın olma potansiyeli nedeniyle ilk planda tercih edilmemektedir. Seçilmiş hasta grubunda cerrahi eksplorasyon da seçenekler arasındadır.

Piyojenik Karaciğer Absesleri

Karaciğer parankiminde enkapsüle, süpüratif ve lokalize koleksiyonlardır. Hepatobiliyer ve kolonik malignitelerle ilişkili olabileceği gibi radyofrekans ablasyon (RFA) ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavilerine ikincil de gelişebilir. Kanser hastasında karaciğer abselerinin mortalitesi kanser olmayan hastalara göre iki kat daha yüksektir⁽²³⁾. Günümüzde en sık sebebi biliyer kanal maligniteleridir ancak taş, benign darlık, enterobiliyer anastomoz, metastatik hastalık, apandisit, divertikülit gibi nedenlere sekonder de gelişebilmektedir^(24, 25). TAKE ve RFA tedavilerine ikincil karaciğer apsesi görülme sıklığı %1,5'tur⁽²⁶⁾. En sık bakteriyel nedenli apseler görülürken kanser hastalarında fungal apselerin görülme sıklığı giderek artmaktadır⁽²⁷⁾. Sıklıkla asendan yolla safra yolu kaynaklı, daha az sıklıkla ise hematogen olarak gelişmektedir. Enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak yoğun bakım desteği gerektirebilecek boyutta genel durum bozukluğuna ortaya çıkabilmektedir. Tedavi antibiyoterapiyle beraber apsenin yeri, boyutu ve merkezin tecrübesine bağlı olarak medikal izlemiden açık drenaja kadar değişen bir spektrumu kapsamaktadır. Genelde 3 hafta-2 ay arası antibiyoterapi gerekmektedir. Güncel yaklaşımla perkütan ve cerrahi drenajın tedavi başarısı birbirine benzerdir⁽²⁸⁾.

Mezenterik Venöz Tromboz

Süperior mezenterik ven, splenik ven, ana portal ven ve dallarının tromboze olması halidir. Tanıdan önce 7 gün içerisinde semptom başlangıcı olan trombozlara akut tromboz denilmektedir⁽²⁹⁾. Siroz, kanser veya portal sistemin malign infiltrasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Maligniteler, nedeni tam belli olmayan bir mekanizmayla hiperkoagülabilité ortamı yaratmaktadır⁽³⁰⁾. Ayrıca pankreas gibi portal venöz sisteme komşu yapıların maligniteleri portal veni invaze ederek kan akımının yavaşlamasına ve venöz sistemde tromboz gelişimine neden olabilmektedir. Hastalarda genellikle hızlı başlangıçlı karın ağrısı, ileus veya kanlı diyare ve distansiyon görülmektedir. Ateş ve sağ üst kadranda hassasiyet de görülebilir, septik tablo gelişmiş olabilir ve bu durum pilleflebit olarak adlandırılmaktadır. Tanıda USG, BT anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi kullanılır. Tedavide ana hedef rekanalizasyonu sağlamaktır. Pilleflebit halinden şüphe ediliyorsa antibiyotik ve septik tablo varsa yoğun bakım desteği gerekmektedir. Mezenterik ven trombozu malignite gibi nedenlere ikincil gelişmiş ise buna yönelik cerrahi tedavi planlanmalı ve antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Antikoagülasyona 3-6 ay devam edilmesi önerilmektedir⁽³¹⁾. Endovasküler tedaviler oldukça yararlıdır ve trombolitik tedavi ile

rekanalizasyon oranı %40-45'tir⁽³²⁾. Bağırsak iskemisi geliştirse laparotomi yapılmalıdır. Gereklik haline embolektomi de tedavi seçenekleri arasındadır. Genel mortalite %10 olarak kabul edilmektedir⁽³¹⁾.

Kemoterapi İlişkili Akut Karaciğer Yetmezliği

Karaciğerin koagülasyon, detoksifikasyon, metabolizma gibi hayati fonksiyonları yerine getirmesi nedeniyle, karaciğer dokusunun sağlıklı olması kanser hastalarında kemoterapi toleransı için çok önemlidir. Akut karaciğer yetmezliği (AKY) altta yatan kronik karaciğer hastalığı yokken ilk semptom ortaya çıkışını takiben 26 hafta içinde hepatik ensefalopati gelişimi ve karaciğer sentetik fonksiyon bozukluğu (INR $\geq$ 1,5) olarak tanımlanır⁽³³⁾. Kanser hastaları başta kemoterapötik ilaçlar olmak üzere biyoterapi, immünoterapi gibi birçok hepatotoksik ilaca mazur kalmaktadırlar. Ayrıca hepatobiliyer sistemdeki primer veya metastatik maligniteler karaciğerin fonksiyonel kapasitesini oldukça azaltmakta ve AKY'ye neden olabilmektedirler⁽³⁴⁾. AKY'de gelişen hepatik nekroz kanda laktat, amonyak ve toksin birikimine neden olur. Ayrıca metabolik asidoz, mental durum değişiklikleri, koagülasyon faktörlerinin sentez bozukluklarına ikincil koagülopati görülmektedir⁽³⁵⁾. Hasta yönetiminde koagülopatinin derecesi, ensefalopati durumu, sepsis ve diğer organ fonksiyon bozuklukları önemlidir. Primer amaç hepatik nekroz gelişimini geciktirmek ve engellemek, AKY komplikasyonlarını önlemek veya tedavi etmek ve karaciğer rejenerasyonunun sağlanabileceği uygun ortamı

oluşturmaktır. Bu da en iyi yoğun bakım şartlarında sağlanabilmektedir. Yoğun bakım tedavisine geç başlanması ile mortalite arasında ilişki bulunmaktadır⁽³⁶⁾. Kan amonyak seviyesinin 200 μ g/dL seviyesinin üzerine çıkması hepatik ensefalopati (HE) ve intrakranyal hipertansiyon (İKH) gelişimi için eşik değer olarak kabul edilmektedir⁽³⁷⁾. Amonyak seviyesinin yanında HE derecesinin değerlendirilmesi İKH takibinde oldukça değerlidir. Evre 1-2 HE'de beyin ödemi görülmesi oldukça nadirken evre 3 HE'de %25-35, evre 4 HE'de %65-75 oranında beyin ödemi ve İKH görülmektedir⁽³⁸⁾. Özellikle bu hasta grubunda entübasyon ve mekanik ventilasyon, depolarizan olmayan nöromusküler blokör ajanlar, sedasyon uygulaması, kafa içi basıncı azaltmak amaçlı mannitol uygulaması gibi yoğun bakım tedavileri gerekmektedir⁽³⁹⁾. Ayrıca AKY'ne ikincil gelişen koagülopatinin de trombosit, taze donmuş plazma, pıhtılaşma faktör replasmanları ile tedavi edilmesi ve gastrointestinal kanama riski nedeniyle H2 reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörleri ile profilaksi sağlanması önerilmektedir. Antikanser tedavilerine ikincil lökopeni görülmekte ise de AKY hastalarında antibiyotik profilaksisi yapılmasının 21 günlük sağ kalımı değiştirmediği gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. AKY'li hastaların %70'inde akut böbrek hasarı görülmektedir. Buna bağlı görülebilecek hiperkalemi, metabolik asidoz, tedavilere ikincil sıvı yüklenmesi veya hiperamonemi gibi nedenlerle renal replasman tedavisi gerekebilmektedir⁽⁴¹⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021; 127: 3029-30.
- (2) Hulvat MC. Cancer incidence and trends. *Surgical Clinics*. 2020; 100: 469-81.
- (3) Krouse RS. Malignant bowel obstruction. *Journal of surgical oncology*. 2019; 120: 74-7.
- (4) Bosscher M, Van Leeuwen B, Hoekstra H. Surgical emergencies in oncology. *Cancer treatment reviews*. 2014; 40: 1028-36.
- (5) Cameron JL, Cameron AM. *Current Surgical Therapy E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2019.
- (6) Morani AC, Hanafy AK, Marcal LP, Subbiah V, Le O, Bathala TK, et al. Imaging of acute abdomen in cancer patients. *Abdominal Radiology*. 2020; 45: 2287-304.
- (7) Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer. *Annals of surgical oncology*. 2001; 8: 632-7.
- (8) Fackche NT, Johnston FM. Malignant Bowel Obstruction. *Advances in surgery*. 2021; 55: 35-48.
- (9) Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *European Journal of Cancer*. 2008; 44: 1105-15.
- (10) Hsu K, Prommer E, Murphy MC, Lankarani-Fard A. Pharmacologic management of malignant bowel obstruction: when surgery is not an option. *Journal of Hospital Medicine*. 2019; 14: 367-73.

- (11) Khorana A, Francis C, Culakova E, Kuderer N, Lyman G. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5: 632-4.
- (12) Badgwell B, Feig BW, Ross MI, Mansfield PF, Wen S, Chang GJ. Pneumoperitoneum in the cancer patient. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14: 3141-7.
- (13) Scott-Conner C, Fabrega A. Gastrointestinal problems in the immunocompromised host. *Surgical endoscopy*. 1996; 10: 959-64.
- (14) Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Current treatment options in gastroenterology*. 2006; 9: 249-55.
- (15) Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *European journal of haematology*. 2005; 75: 1-13.
- (16) Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23: 42.
- (17) Bishop KD, Castillo JJ. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in adult oncology patients with a history of recent hospitalization for febrile neutropenia. *Leukemia & lymphoma*. 2012; 53: 1617-9.
- (18) Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 1993; 17: 109-13.
- (19) Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *New England journal of medicine*. 2002; 346: 334-9.
- (20) Zaia JA. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases*. 2002; 35: 999-1004.
- (21) Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *Current gastroenterology reports*. 2002; 4: 361-5.



KANSER HASTALARINDA YAŞAMIN SONU KARARLARI

Dr. Begüm Erdemir Süllü, Dr. Seda Banu Akıncı

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Özet:

Gelişen teknoloji geri dönüşümsüz olan kanser hastalarında yaşamı destekleyebilir, ancak bu aşamada yaşam kalitesi kavramı yeniden tanımlanmalıdır. Yoğun bakımda son dönem hastalara ağrı kontrolü, solunumsal destek, deliryum tedavisi, beslenme ve hidrasyon tedavileri uygulanmaktadır. Bu süre içinde aile ile iletişim hem doktor hem hasta için önemlidir. Yaşamsal desteğin başlanmaması veya sonlandırılması, kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmaması emri, boşuna tedavi, ötanazi, yardımcı intihar ve palyatif sedasyon kararları etik, tıbbi, yasal, sosyokültürel ve ekonomik yönleriyle zor kararlar olmakla birlikte dini inanç hem hekim hem de hasta ve ailesinin bu konulardaki tutumunu etkileyebilmektedir. Yaşam sonu kararları verilirken hasta ve aileye göre bireyselleşen kararlar verilmelidir. Herkesin onuruyla ölme hakkı vardır.

Abstract:

Developing technology can support life in terminal cancer patients, but the concept of quality of life should be redefined at this stage. Pain control, respiratory support, delirium treatment, nutrition and hydration treatments are applied to end-stage patients in the intensive care unit. During this time, communication with the family is important for both the doctor and the patient. Decisions withholding or withdrawal of life support, order not to perform cardiopulmonary resuscitation, futile treatment, euthanasia, physician assisted suicide and palliative sedation are difficult ethical, medical, legal, sociocultural and economic decisions while religious belief can affect the attitudes of both physicians, patients and their families on these issues. While making end-of-life decisions, individualized decisions should be made according to the patient and family. Everyone has the right to die with dignity.

Kanser hakkında son yıllarda tecrübe ve bilgilerimiz belirgin derecede artmıştır. Medikal tedavi seçenekleri kemoterapi ilaçları, hedefe yönelik ajanlar, immüno-terapötik yaklaşımlar ve aşılar kadar genişlemiştir. ABD’de 2005 yılından itibaren FDA (Food and Drug Administration) tarafından 60 yeni anti kanser ajan onaylanmış ve çoğu anti kanser ajanın medikal endikasyonu genişletilmiş, kanser tedavisinde kullanılacak araçların sayısı artmıştır⁽¹⁾. Bu geniş tedavi seçenekleri sayesinde tedavi edilebilir tipte olan ileri evre kanser

hastalarında bile spesifik tedavi rejimleri uygulanabilmektedir.

Hastalık kontrolü için verilecek tedavideki amaç; hastanın olası en iyi yanıtı alması ve tedavi yanıtı- lığında olası sonuç ve aksiliklere rağmen bir sonraki tedavi rejiminde tereddütün azalmasını sağlamaktır. Tedavi için geçen bu geniş süreçte yaşam süresinin uzatılmasına ve korunması; hastaya bakan kişilerin palyatif bakım becerileri, palyatif bakım uzmanı sayısı ve tedavi için ekonomik imkanlar ile ilişkilidir. Bu yaklaşımın iyi anlaşılmadığı durumlarda son dönem kanser hasta-

ları yaşamın son günlerini invazif prosedürlerle tedavi sürecinde geçirmektedir⁽²⁾.

Yoğun bakım üniteleri fizyolojik dengesini kaybetmiş ancak yaşamsal fonksiyonların geri dönüşümünün mümkün olduğu hastalara yoğun izlem ve tedavi uygulanan özellikli birimlerdir. Yaşamın son dönemindeki bu hastalarda ağrının azaltılması, cerrahi sonrası bakım, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkilerinin tedavisi, solunumsal destek verilmesi, deliryum yönetimi, beslenme, hidrasyon gibi destekler verilerek hastanın konforu sağlanmaktadır. Bu süreçte hastanın duygularını ifade edebilmesi, aile ve arkadaşlarıyla görüştürülmesi, aile ve kültürel beklentilerin sağlanabilmesi önemlidir. Ölüme giden bu son dönem; hasta ve aile merkezli, yaşam süresinden daha çok kalitesine önem veren, eş zamanlı palyatif tedavinin başladığı bir şekilde yönetilmeye başlanmıştır.

Baykara ve ark tarafından son dönem hasta tanımı “medikal standartlara göre makul bir süre (haftalar veya aylar) içinde ölüme sebep olan, yaşamı sürdürme tedavisinin uygulanması yalnızca ölme sürecini uzatmak olan, tedavi edilemeyen ve geri dönüşümsüz durum” olarak yapılmıştır⁽³⁾. Tedavi edilemeyen ancak cevap verebilecek ileri evre kanser hastalarında yarar-zarar oranı gözetilerek tolere edilebilir yan etkiler varsa ve hastalık progresyonunu azaltıp yaşam süresini uzatacaksa tedavi rejimleri uygulanabilmektedir. Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen ya da tedaviye yanıt olduktan sonra relaps olan vakalarda ikinci basamak tedaviler ve bunu izleyen kuratıcı tedavilerle hastalığın seyri belirgin bir şekilde değişebilmektedir.

Yoğun bakım kabulü ile başlayıp palyatif tedavilerle ilerleyen bu süreç; kanserin progresyonu, metastazlar ve altta yatan ek hastalıklara bağlı organ yetmezlikleri ile seyretmektedir. Sonuç olarak verilen destek tedavilerine rağmen geri dönüşümsüz katabolik süreç nedeniyle son dönem hastalar için ölüm kaçınılmaz sonudur.

Yoğun Bakıma Kabul Prensipleri ve Palyatif Bakım

Yoğun bakım ünitelerinde tedavinin esas amacı kişinin akut hayatı tehdit edici tablodan kurtulması için tedavi vermek, böylece yaşam kalitesini korumak ve eski haline dönmesini sağlamaktır. Sadece organ ya da fizyolojik fonksiyonlarında düzelme değil, hastayı bir bütün olarak tedavi etmektir. Yaşam kalitesi çok değişkenli bir konsepttir ve işlevsel kapasite, fizyolojik fonksiyonlar, duygudurumlar, duygusal/dinsel davranışlar, sosyal ilişkiler, ekonomik aktiviteler yanında en önemlisi hastanın kendi hastalığını subjektif olarak nasıl algılandığı ile ilişkilidir. Yoğun bakımın yaşam

kalitesine katkısı en çok yaşamın sonu kararları verirken tartışılır. Son yıllarda tıpta ve teknolojiadaki hızlı ilerlemeler sayesinde kritik durumdaki hastalara uygulanan ileri yaşam destek ve tedavileri gelişmiş ve çok üst düzeylere ulaşmıştır. Yoğun bakımda kalma süresi uzamış, eskiden yaşama şansı olmayan hastalar yaşatılabilir hale gelmiştir. İleri yaşam destek ve tedavileri sayesinde, bazı durumlarda ölüm süreci uzatılmakta, geciktirilebilmektedir⁽²⁾.

Yaşamın sonundaki kararlar yoğun bakım yatışının değişik süreçlerinde karşımıza çıkar. İlk zor karar yoğun bakım ünitesine yatış kararıdır. American College of Critical Care Medicine tarafından 1999’da hematolojik ve metastatik onkolojik hastaların %90’a varan ölüm oranları nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kabul için zayıf adaylar olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁾.

Yoğun Bakım, Hematoloji ve Onkoloji Uzman Doktorları tarafından 2018’de yayınlanan bir uzlaşma raporu göre zayıf performans durumu olan ve daha fazla anti-kanser tedavisi alamayacak hastalar, ölmekte olan hastalar ve ayrıca kritik bakım tedavisini reddedenler yoğun bakım ünitesine alınmamalıdır. Tam kod statülü (yoğun bakım tedavilerinde kısıtlanma olmayan durum) yoğun bakım yönetim kriterini karşılayamayan ve yoğun bakım tedavisini reddeden hastalarda “sınırlı süreli yoğun bakım denemeleri” bir seçenek olabilir. Kanser hastalarında yoğun bakım ünitesi yatışları başlangıç seviyesi veya aşırı akut organ yetmezliklerinde düşünülmelidir. Tıbbi merkezler kritik kanser hastaları için eğer varsa kanser uzmanları ve yoğun bakım uzmanları tarafından ortak değerlendirilen bölgesel yoğun bakım kabul kriterleri oluşturmalıdır⁽⁵⁾.

Kolorektal kanser hastalarında yapılan bir araştırmada yoğun bakıma alınma sebepleri %24 metabolik (renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, elektrolit bozuklukları), %17 hemodinamik (septik şok, hemorajik şok, anafilaktik şok), %18 kardiyovasküler (aritmî, pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik), %16 gastrointestinal (kanama, enfeksiyon, bağırsak tıkanıklığı, cerrahi sonrası), %12 solunumsal (enfeksiyon, KOAH alevlenmesi, solunum yetmezliği), %7 nörolojik sebepler (nöbet, se-rebrovasküler olay) nedeniyle yoğun bakıma alınmıştır. Bu hastaların %15’i indüksiyon tedavisi almakta, %15’i remisyonda, %17’si stabil, %51’i progresyon döneminde iken yoğun bakıma alınmıştır. Toplam 89 hastanın 66’sı taburcu edilmiş ve 23’ü yoğun bakım yatışı sırasında ölmüştür⁽⁶⁾.

Avusturya’da 2012-2016 yılları arasında 80818 ölümle sonuçlanan kanser hastasında yapılan retrospektif bir araştırmada hastaların %31’i ölümden 30 günden

fazla zaman önce, %22'si 15-30 gün önce, %34'ü 3-14 gün önce, %12'si 2 gün önce hastaneye yatırılmıştır. Ölümünden önceki 30 gün içinde hastane yatışı olan hastaların %12'si yoğun bakıma yatırılmıştır. Çalışma popülasyonunda %8,6 hasta ölümden önce yoğun bakıma yatırılmıştır⁽⁷⁾.

“Palyatif bakım” Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik yaşamı tehdit eden ve/veya iyileşme beklentisinin olmadığı hastalıklarda ağrı ve diğer fiziksel, psiko-sosyal ve ruhani sorunların önlenmesi, erken farkına varılması, değerlendirilmesi, tanı ve tedavi planının yapılması olarak tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Palyatif bakım kavramı ve uygulamaları geliştirilmeli, multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Son dönem hastalara psikolojik ve sosyal destek, rahatlık, yeterli ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ise palyatif bakım hizmetlerinde kısıtlı mevcudiyet nedeniyle ileri kanser hastalarında yoğun bakım ünitelerinde yaşam sonu bakımı almak alışılmadık bir durum değildir.

ABD’de 1980’lerde kanser hastalarının %70’i hastanede ölmekteydi. Geçen 40 yıl içinde ev odaklı yaşam sonu bakım seçeneği, hastaların tedaviyi reddetme haklarının olması, yaşam sonu sağlık harcamalarını azaltmaya yönelik ekonomik baskılar ve bakımevlerinin sayısının artması yaşam sonu bakım sürecinde önemli rol oynamaya başlamıştır. ABD’de medikal tedavi harcamalarının %20’sini yoğun bakım harcamaları oluşturmaktadır⁽⁹⁾. Yedi ülkenin katılımıyla 2010’da yapılan 65 yaş üstü kanser hastalarında retrospektif gözlemsel bir çalışmada yaşamın son 30 gününde günlük hastane harcamaları ABD’de (1608 \$), Kanada’da (1559 \$) ve Norveç’te (831 \$) yüksek, Almanya (787 \$) ve Belçika’da orta, İngiltere’de (635 \$) ve Hollanda’da (411 \$) daha düşük saptanmıştır. Son dönem hastalarda yoğun bakım yatışları ve kemoterapi kullanımı ABD’de diğer ülkelere göre daha fazla görülmüştür⁽¹⁰⁾.

Yaşamın Sonunda Tedavi Prensipleri

Yoğun bakımı da ilgilendiren evrensel etik ilkeler; yarar sağlamak, özerklik, zarar vermemek ve sosyal adalet olmasına karşın yoğun bakımlarda bu etik kuralları uygulamak kolay değildir. Kimi zaman bu temel ilkeler birbiriyle çatışabilir. Yarar sağlamak; tedavi yöntemleri ağırlaştıkça zarar vermemek ilkesiyle çatışabilir. Özerklik ilkesini uygulamak; çoğu zaman hastanın karar verme yetisi olmadığı için zordur. Ülkemizde ve dünyada yoğun bakım yatak sayıları artan gereksinimi karşılayamamaktadır. Bu nedenle tıbbi kaynakların adil şekilde paylaşılması gerekir. Yaşam desteğine hangi hastanın daha fazla gereksinim duyacağına karar

vermek ise zordur. Bu da sosyal adalet ilkesini uygulamadaki zorluğu gündeme getirir. Bu bağlamda palyatif bakım önem kazanmaktadır. Palyatif bakım; ağrı kontrolü, beslenme, solunum desteği, terminal sedasyon, aile ile iletişimin sağlanması gibi konuları kapsamaktadır⁽²⁾.

Yoğun bakım ihtiyacı olan kanser hastalarıyla ilgili 2018’de yayınlanan uzlaşma raporunda kanser servisinde yatan riskli hastalar sepsis varlığı açısından, akut organ yetmezlikleri açısından günlük değerlendirilmelidir, ayrıca tıbbi merkezler kritik kanser hastalarının sık görülen tıbbi durumlarının yönetimi için kanser uzmanları ve yoğun bakım uzmanları tarafından günlük ortak değerlendirmeler yapılmalıdır. Tıbbi merkezler hekimlerin sürekli eğitimini sağlamalıdır ve kritik kanser hastalarının temel bakımına ilişkin temel kavramlar hem kanser uzmanlarının hem de yoğun bakım uzmanlarının eğitim programlarına dahil edilmelidir⁽⁵⁾.

Semptom Kontrolü

Ağrı

Yaşamın son dönemindeki hastanın ağrı ve benzeri yakınmaların giderilmesi sağlanmalıdır. Sağ kalım tedavinin odağı olmaktan çıkmış, “yaşam kalitesi” kavramı giderek önem kazanmıştır. Ciddi hastalığı olan hastaların %50’sinden fazlası ağrı hissetmektedir⁽¹¹⁾. Hastane ve özellikle yoğun bakım yatışlarında olan ağrılar aspirasyon, pozisyon verme, venöz veya arteriyel kateterizasyon, yara bakımı, entübasyon gibi invazif müdahaleler nedeniyle iyatrojenik de olabilmektedir.

Ağrının giderilmesi her zaman ağrı kesicilerle sağlanamayabilir. Kendisine acı veren girişimlerin anestezi altında uygulanması, ağrı veren girişimlerin azaltılması veya işlemler sırasında dikkatli davranılması, kendisine acı veren yaralarının bakımı da bu tür hastalarda sıklıkla gerekli olabilir. Ağrının ve diğer semptomların yönetimi ile fizyolojik, sosyal ve ruhsal destek çok önemlidir. Hedef hasta ve hasta aileleri için mümkün olan en kaliteli yaşamı sağlamayı başarmaktır. Hastalar kendi acılarını belirtemez ise Görsel Analog Skala (VAS), Numerik Ağrı Skalası (NRS), yoğun bakımda entübe hastalarda bile kullanılabilen Davranışsal Ağrı Skalası (DAS) gibi skorlama sistemleri kullanılabilir⁽¹²⁾.

Ağrı kontrolünde basit analjezikler ve NSAİİ (non steroid anti inflamatuvar ilaç) kullanılabileceği gibi son döneme yaklaştıkça morfin, fentanil, hidromorfon gibi opioid ilaçlar daha sık kullanılmaktadır. Opiodler ölmekte olan hastada hem ağrı hem dispnenin kontrolünde kullanılmakta, kombinasyon tedavileriyle sedatif etkileri ortaya çıkmakta ve palyatif (terminal) sedas-

yonda da kullanılmaktadır⁽¹³⁾. İlaç tercihinde yan etki profiline göre seçim yapılabilir.

Dispne ve Solunumsal Distres

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda dispne ve solunum distresi sık görülen semptomlardır. Bu nedenlerle oksijen ve ventölatör desteği sık uygulanmaktadır. Hastalarda davranışsal olarak değişiklikler izlenebilirken, takipne, taşikardi, yardımcı kasların solunuma katılması, burun kanatlarının nefes almak için açılması izlenebilir. Hastalarda boğulma hissi olabilir. Bu durumda en iyi yaklaşım dispnenin sebebine, hastanın bilinç durumuna göre ve ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiş tedavidir⁽¹²⁾. Oksijen tedavileri, kortikosteroidler, diüretik ve bronkodilatör ilaçlar kullanılmaktadır. Opioid tedaviler hasta rahatlığı için kullanılabilen ancak bilinç tablosunu etkileyebilmektedir.

Yoğun bakım ihtiyacı olan kanser hastalarıyla ilgili 2018'de yayınlanan uzlaşi raporunda akut hipoksik solunum yetmezliğinde bir NIV (non-invazif ventilasyon) veya HFNO (yüksek akışlı nazal oksijen) tedavisinin başlatılması halinde, gelişebilecek kontraendikasyon ve/veya önceden belirlenmiş entübasyon kriterleri varlığıyla gecikmeden entübasyon yapılmalı ve invaziv mekanik ventilasyon tedavisi uygulanmalıdır. Akut hipoksik solunum yetmezliğinde NIV ve HFNO tedavilerinin başarısızlık oranları ve servislerde bu tür tedavilerin güvenilirliğine ilişkin yeterli verinin olmaması nedeniyle akut hipoksik solunum yetmezliklerinde servislerde NIV ve HFNO denenmemelidir⁽⁵⁾.

Deliryum

Deliryum; bilinç değişikliğine, dikkat, algı, düşünce, bellek, duygudurum ve uyku-uyanıklık döngüsü bozukluklarının eşlik ettiği, özgül olmayan akut başlangıçlı ve gün içinde dalgalanma ile seyreden organik beyin sendromu olarak tanımlanır. Altta yatan nedenlerin ve risk faktörlerinin doğru tanınması, erken tanı ve tedavide esastır. Yoğun bakım hastalarında altta yatan medikal duruma ve medikal tedaviye bağlı olabileceği gibi, ağrı veya dispne gibi hoşnutsuzluk yaratacak semptomlara bağlı da ortaya çıkabilir. Hastanın kendine zarar vermesini önlemek için haloperidol gibi nöroleptik ajanlar ve sedasyon kullanılmaktadır. Sedasyon kullanımı ajite deliryum tablolarında yaşamın son döneminde tercih edilebilmektedir, ancak bu kullanım hasta ve ailenin anlamlı iletişimini etkilemekte ve son çare olarak kullanılmaktadır⁽¹²⁾.

Lorazepam, midazolam gibi benzodiyazepinler yaşam sonu dönemde yoğun bakımlarda sedatif amaçla kullanılmaktadır. Analjezik etkileri yoktur. Sedatif, hipnotik, anksiyolitik ve amnestik etkileri vardır. Genel

anestetik ajan olan propofol hızlı başlangıç süresiyle sedasyonda kullanılabilecek başka bir ajandır. Bu ajanlara tolerans durumunda barbitüratlar ve ketamin kullanılabilir⁽¹²⁾.

Palyatif sedasyon ölümcül hastalığı olan veya ölmekte olan hastalarda inatçı bir sıkıntı olduğunda endikedir. Ömrü kısa olan hastalarda ağrı, dispne, anksiyete ve ajitasyondan kurtulmaya yönelik palyatif bir uygulamadır. Amacı gereksiz ıstırapı önlemek ve ölüme yumuşak bir geçişi desteklemektir⁽¹⁴⁾. Hasta palyatif sedasyon altındayken yakın izlenmelidir, çünkü sedatifler solunum ve nabız hızını azaltabilir. İlaçlar dikkatli uygulanmalı ve yönetilmelidir. Etik ve yasal konularda tartışmalı olan bu durumda uygulamalar ülkeden ülkeye değişmektedir.

Beslenme ve Hidrasyon

Yaşam sonu dönemdeki hastanın oral alımı azalmaktadır. İştahsızlık, yutma güçlüğü, bilinç düzeyinde bozulma, susuzluk hissinin olmaması, bulantı, kusma, gag refleksinde azalma, beslenmeyi reddetme, durumlarla kilo kaybı yaşanmaktadır. Cerrahi işlemler, radyoterapi, kemoterapötik ajanların yan etkileri (bulantı, kusma, ishal, mukozit, iştahsızlık), hastalığın gastrointestinal sistemde olması da beslenememeye sebep olmaktadır.

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) kılavuzu kanser hastalarında oral alım yetersizliğinde alabiliyorsa önce enteral nutrisyon önerilmektedir. Enteral nutrisyonun yetersiz veya uygulanmadığı durumda parenteral nutrisyon verilebilir. Refeeding sendromuna karşı dikkatli olunmalı, beslenme gerekirse yavaş artırılmalı ve fosfat, magnezyum, potasyum gibi elektrolitler ve tiamin (B1 vitamini) eksikliğine karşı önlemler alınmalıdır. İştah artışı için progestinler (megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) kullanılabilmektedir, ancak tromboemboli gibi yan etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Son dönem kanser hastalarında beslenmenin; hastalığın prognoz, hem yaşam kalitesi hem de sağkalım üzerindeki yarar, ayrıca beslenmeyle ilişkili yük değerlendirdikten sonra uygulanması önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Onkolojik tedaviye rağmen hızla ilerleyen hastalığı, sistemik inflamasyonu ve/veya ECOG (Eastern Cooperative of Oncology Group) performans durumu ≥ 3 olan hastaların beslenme desteğinden yararlanma olasılığı daha düşüktür. Kanser tedavisi gören tüm hastalarda koşulsuz tıbbi beslenmenin genel olarak yarardan çok zararlı ilişkili olduğu ile ilgili görüş bulunmaktadır⁽¹⁶⁾. Ölmekte olan hastalardaki hipometabolizma döneminde normal miktarda enerji alımı metabolik sorunlara yol açabilmektedir. Hastanın ailesi bunlara rağmen

beslenme veya hidrasyon talep edebilmektedir. Ölmekte olan hasta için öncelik konfor olmalıdır. Ölmekte olan hasta için iştah nadiren görülmekte ve istenilen yiyecek az miktarda yeterli konforu sağlamak amacıyla sağlanabilir. Rutin hidrasyonun hiçbir gelişmeye sebep olmadığı veya sadece sınırlı etkilerinin olduğu görülmektedir⁽¹⁷⁾. Rutin hidrasyonun sadece ağzı kuruluğu ve susuzluğu gidermek için kullanılmaması gerektiği önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Yaşamın Sonunda Yaşanılan Zorluklar

Aile ile İletişim

Yoğun bakımda yaşamın sonu kararları için temel görüşlerde hemfikir olunmalı, hasta hazırlığı, hastanın yakınlarının hazırlığı, yoğun bakım ekibinin hazırlığı gerekmektedir. Hemfikir olunması gereken görüşler; hastanın yaşamı devam ettiren tedavileri reddetme hakkı olduğu, öldürme ile ölüme bırakmanın farklı kavramlar olduğu ve olağan ve olağandışı tedavi yaklaşımlarının şartlara göre değişebildiği, hastaların son dönemlerinde iyi bakılmalarının insana saygının gereği olduğu ve analjezik ve sedatiflerin hastanın konforunu sağlayacak şekilde verilmesi gerektiğidir. Hasta hazırlığında ağrı ve distresin giderilmesi, aile ve arkadaşları ile görüştürülmesi, kontrol ve onurun korunması, aile ve kültürel beklentilerin sağlanması ve ruhani anlam ve tatminin kazanılması önemlidir. Hastanın yakınlarının hazırlığı öncelikle doğru ve tam bilgilendirilme, ölen insanla birlikte olabilmesinin sağlanması, hasta yakınına da bu süreçte yardımcı olunması, hastanın konforu konusunda ikna edilmesi, duygularını ifade edebilmesine izin verilmesi, arkadaş ve diğer aile üyelerinden güven ve destek sağlanabilmesi ve sağlık ekibinden güven ve destek verilmesidir. Yoğun bakım ekibinin hazırlığında açık iletişim sağlanabilmesi, ekip üyeleri arası iş birliği, uyum ve idari destek gereklidir. Yoğun bakım ekibinin başa çıkamadığı ikilemlerin oluşabildiği durumlarda etik konsültasyon istenmelidir⁽¹⁸⁾.

Yaşam Desteğinin Başlanmaması (Withholding) veya Sonlandırılması (Withdrawal)

Yoğun bakımda yaşamın sonu ile ilgili bir diğer zor karar tedavinin başlanmaması veya sonlandırılmasıdır (WOLS, withholding or withdrawal of life support). Tıpta ve buna paralel olarak yoğun bakımda uygulanan tedavi yöntemlerinin hızla gelişmesi daha önceleri ölümle sonuçlanacak durumlarda yaşam süresini uzatmayı mümkün hale getirmiştir. Bu nedenle günümüzde son dönem ve geri dönüşümsüz hastalığı olan hastalarda “yaşam desteğinin verilmemesi veya sonlandırılması (withholding or withdrawal of life support)” kavramı çoğu zaman gerekli ve kabul edilebilir hale gelmiştir⁽¹⁹⁾.

Hastaya verilmekte olan yaşamı destekleyici tedavinin sonlandırılması “withdrawal of life support”, destek tedavisine başlanmaması ise “withholding of life support” olarak tanımlanmaktadır⁽²⁾.

American College of Critical Care Medicine tarafından yoğun bakımda yaşam sonu bakım ile ilgili 2008 yılında yaşamı destekleyen tedavilerin kısıtlanması ya da sonlandırılması için etik olarak 3 prensip üzerinden öneri verilmektedir⁽¹⁸⁾.

1. Yaşam desteği için tedaviyi sonlandırılması veya başlanmaması arasında fark yoktur.
2. Hastayı öldürmek ve ölümüne izin vermek arasında önemli fark vardır.
3. Çifte etki prensibi: İyi etki elde etmek niyetiyle (ağrı, acıyı dindirmek) yapılan bir eylemin önceden bilinen ancak niyetlenilmeyen kötü etkiyi (ölümü hızlandırmak, yaşamı sonlandırmak) yaratmasıdır. Bu eylem etik açıdan insan öldürmek olarak değerlendirilmemelidir.

Klinisyenler arasında yapılan araştırmalarda tedaviye başlanmaması kararına tedavi sonlandırılmasından daha rahat bir şekilde karar verdikleri izlenmiş, bunun sebebi olarak tedaviye başlanmamanın pasif, tedaviyi sonlandırmanın ise aktif ve ahlaki sorumluluklar ile ilişkisi olması görülmüştür⁽²⁰⁾. Filozofik ve yasal analizler bu iki kavramın klinisyenin karar verirken eşit değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir⁽²¹⁾.

Norveç’te 2007-2009 yılları arasında yapılan 1287 vakalık bir araştırmada 301 hastada tedavi sonlandırılması/başlatılmaması prensibi uygulanmış, bu hastaların 64’ü hastaneden taburcu edilebilmiş, 237’si hastane yatışı sırasında ölmüştür. Bu prensibin uygulandığı medikal durumlar mekanik ventilasyon (%8), vazopressör (%5), ağrı kontrolü dışındaki aktif medikal tedaviler (%76), hemodiyaliz tedavileri (%1) ve KPR (kardiyo-pulmoner resüsitasyon) (%27) olarak görülmüştür⁽²²⁾.

KPR (Kardiyopulmoner Resüsitasyon)

Yapılmaması Emri (DNR, Do-Not-Resuscitate)

Hastanede kardiyak arrest olan hastalarda hayatta kalma oranı %20 gibi düşüktür ve hayatta kalan hastaların yarısının kalıcı beyin hasarı ve engellilik nedeniyle sıkıntı çekmektedir. Yoğun bakımdaki KPR başarısında yaş en önemli belirleyici değildir; arrest öncesi komorbiditesi, spesifik ilk aritmi ve alta yatan kardiyak hastalık daha önemli belirleyicilerdir⁽²³⁾. Bu sebepten ötürü kanser hastalarının hastane başvuru-larında kardiyak arrest ihtimaline karşın uygulanabilecek KPR girişimi ile ilgili kararı tartışılabilir. Bu konuda hangi hastalara KPR yapma (DNR, do-not resuscitate)

emri verilmesi, hangi hastalara canlandırma yapılması için kullanılabilecek etik ve tıbbi bir kılavuz bulunmaktadır. KPR uygulanmasının istenmemesindeki en önemli neden yoğun bakımda KPR sonrası sağkalım ve kaliteli bir yaşam şansının düşük olmasıdır. Kılavuzlarda hastalara tam kod statüsünü (yoğun bakım tedavilerinde kısıtlanma olmayan durum) asistoli oluştuğunda yalnızca ciddi nörolojik defisitleri olmadan sağ çıkma şansı olan hastalara önerilmektedir⁽²⁴⁾. Kanser hastalarında ise uzun süreli sağkalım durumu varsa tam kod statüsü önerilmektedir⁽⁵⁾.

KPR kavramı 1960'lı yıllarda ABD'de yapılmıştır. 1976'da ise ilk yeniden canlandırma yapma yani DNR emirlerine ilişkin hastane politikaları oluşturulmuştur. Budan sonra hastanın kendisi DNR emri vermedikçe kardiyak ya da pulmoner arrest olan kişilerde KPR tedavisi standart olarak uygulanmaya başlanmıştır⁽²⁵⁾. Bu terim bazen "DNAR" (do not attempt resuscitation, resüsitasyon yapmayın), "DNACPR" (do not attempt cardiopulmonary resuscitation, kardiyopulmoner resüsitasyon yapmayın) olarak da kullanılmaktadır.

Amerika Tabipler Birliği Etik ve Adli İlişkiler Kurulu tarafından 1991'de yayınlanan kılavuzda "DNR emirleri yalnızca canlandırma çabalarını etkiler ve hasta için uygun olabilecek medikal müdahaleleri etkilemez" diye belirtilmiştir⁽²⁶⁾. DNR emri KPR dışında kanıta dayalı yaşam uzatan tedaviler için de uygulanmıştır. Bu konuda etik prensipleri göz önünde bulundurmak gerekmektedir ve yasal kılavuzlar yetersiz ve eksiktir.

ABD'de erken DNR emri 50-59 yaş hastalarda %2, 80 yaş üstü hastalarda %17 olarak verilirken, büyük merkezlerde ve akademik hastanelerde daha nadirdir. DNR emri merkezlerin, teknolojinin ve hekimlerin özelliklerine bağlı değişebilir ve bu değişkenliğin hasta isteklerine ne kadar uyduğu merak uyandırmaktadır. DNR emri açısından hastanın değer yargıları kadar dini ve kanuni çekinceler de maliyetten daha önemlidir. Fonksiyonel durum biyolojik yaştan önemlidir⁽²⁷⁾.

Japonya'da yapılan senaryo bazlı bir araştırmada son evre kanser hastalarında DNR kararları doktorun mekanik ventilasyon, hemodiyaliz, vazopressör desteği, kan transfüzyonu, santral venöz kateterizasyon gibi KPR dışındaki invaziv medikal müdahaleleri etkilediği görülmüştür. Bu çalışmada son dönem hastada göğüs kompresyonu yapmayan doktorların ventriküler fibrilasyon durumunda hastaya kardiyoversiyon seçeneği uygulayabileceği görülmüştür⁽²⁸⁾. ABD'de senaryo bazlı yapılan başka bir araştırmada doktorların %64'ünde DNR emri verilen hastalarda konfor bazlı tedaviler, tam

bakım tedavilerinden daha fazla tercih edilmiştir⁽²⁹⁾. Bu yüzden DNR kararı doktorların gerekli tanısal test ve tedavilerinde azalmaya sebep olabilir, bu durum hastaların beklentisiyle çelişebilir.

Boşuna (Futile) Tedavi

Boşuna tedavi, hastanın tıbbi durumunun mümkün olabilen medikal tedaviye yararlı ya da etkili sonuç vermeyeceği, yaşamın niteliğine çok az katkı sağladığı, beklentilere cevap verme olasılığı taşımadığı tedavi sürecini tanımlamaktadır. Kalıcı olarak bilinci kapalı hastalarda sadece fizyolojik fonksiyonları korumak amaçlı tedavi kullanılıyorsa, hasta yoğun bakım dışında hayatına devam edemeyecek ya da şifa bulamayacak durumdaysa o zaman bu tedavi boşuna tedavidir⁽³⁰⁾. Boşuna tedavi verilmesinin sebepleri arasında örf ve adetler, suçluluk hissi, hiçbir şey yapılmadığı duygusu, kötü haber verme ile baş etme gibi durumlar yer almaktadır. Bu konuda tedavi protokollerin olmaması ve yasaların yetersizliği nedeniyle boşuna tedavi yaşam sonu dönemdeki hastalara da sıkça uygulanmaktadır.

Hastanede tedavi gören hastalarda 2 klinik skorlama sistemi boşuna tedaviyi tahmin etmekte kullanılabılır⁽²⁴⁾. Birincisi GO-FAR (the Good Outcome Following Attempted Resuscitation) yani "Resüsitasyon Sonrası Olumlu Sonuç Skoru" hastane içi resüsitasyon sonrası nörolojik sonucu tahmin eden klinik bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde yaş, başvuruda nörolojik bulgular, majör travma, akut inme, metastatik ve hematolojik kanser varlığı, sepsisemi, başvuruda medikal kardiyak olmayan tanılar, hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, arrestten önceki 4 saat içinde hipotansiyon veya hipoperfüzyon varlığı, arrestten önceki 4 saat içinde öncesi solunumsal yetmezlik varlığına göre bir puan almaktadır. Bu skorlama sistemine göre ≥ 14 puan alan hastaların nörolojik sonuçları düşük saptanmıştır⁽³¹⁾. İkincisi CFS (Clinical Frailty Scale) yani "Klinik Kırılganlık Skoru" kognitif ve fiziksel kırılganlığı 9 kategorik ölçekte (1-çok zinde, 9-son dönem hastalık) skorlayan sistemdir. Bu skorlama sistemine göre >4 puan alan hastalar kırılgan kabul edilmektedir ve arrest sonrası prognozu kötü saptanmıştır⁽³²⁾.

Ötanazi, Doktor Yardımlı İntihar ve Palyatif (Terminal) Sedasyon

Ötanazi kelimesi Yunanca eue (güzel) ve thanatos (ölüm) kelimelerinin birleşimiyle oluşmuştur. Ötanazi kendi ölümünü isteme hakkıdır. Aktif ve pasif ötanazi olarak ikiye ayrılır. Aktif ötanazide dışarıdan aktif bir müdahale söz konusu iken, pasif ötanazide hastanın yaşam destekleri kesilerek ölüme müsaade edilmesi söz konusudur. Ayrıca ötanazi kavramı için yapılan di-

ğer bir sınıflama da istemli veya istem dışı ötanazidir. İstemli ötanazide kişi hür iradesi ile tedaviyi kabul etmeyerek ya da dışarıdan aktif bir müdahale ile ötanazi talebinde bulunur. İstem dışı ötanazide kişinin karar verme yetisinde olmadığı durumlarda ölüm kararı hasta tarafından değil de diğer bireyler (yasal vasi, aile bireyi, doktor) tarafından verilir. Bu durum kişi tarafından ötanazi talep edilmediği takdirde verilen bir karar olduğu için hem etik hem de yasal olarak kabul görmesi tartışmalıdır. Bazı ülkeler belli şartlar altında pasif ötanaziye izin verirken bazı Avrupa ülkelerinde (Lüksemburg, Belçika, Hollanda) hem aktif hem de pasif ötanazi yasal olarak kabul edilmektedir⁽¹⁴⁾.

ABD’de hastalar hayatın devam edebilmesi için verilebilecek tüm veya herhangi bir tedaviyi reddetme hakkına sahiptir. Ancak hastaların rahatsızlıkları veya sedasyon altında olması nedeniyle yoğun bakımdaki hastaların %95’i karar verememektedir⁽³³⁾. Bu durumda yasal vasileri olan kişi/kişiler bu konuda karar verebilmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yoğun bakımda yaşam sonu bakımı ile ilgili yasal düzenlemeler bulunmamaktadır.

Doktor yardımlı intihar (physician assisted suicide), bir doktorun ölümcül dozlarda reçeteli ilaç sağlayarak bir hastanın ölümü hızlandırması için kolaylaştırıcı olarak hareket ettiği süreçtir. Ötanaziden farklıdır, çünkü sağlık çalışanı pasif bir süpervizyon rolü üstlenir ve ölüme yol açan ilaçların fiili uygulamasının hastalar tarafından kendi başlarına yapılması gerekir⁽¹⁴⁾. ABD’de bazı eyaletlerde yasaldir. Bu eyaletlerde, “onurlu ölüm” tüzükleri, 6 veya daha az olduğu doğrulanmış bir ölümcül hastalığı olan zihinsel olarak yetkin yetişkin devlet sakinlerinin gönüllü olarak ölümü hızlandıran ilaçlar için reçete talep edebilmelerini sağlar. Doktor yardımlı intiharın yasal olduğu diğer ülkeler Kanada, Belçika, Hollanda, Lüksemburg ve İsviçre’dir⁽³⁴⁾.

Palyatif sedasyon, ölümcül hastalardaki sıkıntıyı gidermeyi amaçlar. Yaşamın sonunda semptomları çözmeyi veya hafifletmeyi hedefleyen tedaviyi içerir. Palyatif sedasyonun ötanazi ve doktor yardımlı intihar kavramlarından 2 nedenle ayrı tutulması önemlidir. Bunlar niyet ve istenen sonuçtur. Palyatif sedasyon, ölmekte olan hastalarda dirençli semptomları hafifletmeyi amaçlarken, doktor yardımlı intihar ve ötanazinin amacı, bir hastanın yaşamının sona ermesidir. Palyatif sedasyonda istenen sonuç, semptomlarını kontrol eden hastalarda sedasyon düzeyine ulaşmaktır. Oysa hekim destekli intihar ve ötanazide istenen sonuç her zaman hastanın ölümüdür. Bazı sağlık çalışanları hala kullanımıyla ilgili etik kaygılar dile getirir de, palyatif sedasyon tüm ülkelerde yasaldir⁽¹⁴⁾.

Türk hukukunda ötanazi konusu yer almaktadır. Hasta Hakları Yönetmeliği (Resmi Gazete Tarihi: 01.08.1998) 13. Maddesinde (Adalet ve Hakkaniyete Uygun Olarak Faydalanma) “Ötanazi yasaktır. Tıbbi gereklerden bahisle veya her ne suretle olursa olsun, hayat hakkından vazgeçilemez. Kendisinin veya bir başkasının talebi olsa dahi, kimsenin hayatına son verilemez.” şeklinde yer almaktadır.

Yaşamın Sonunda Hekim ve Hasta için Dini İnançın Yeri

Araştırmalar doktorların dini inançlarının hastaların yaşam sonu kararlarında önemli rol oynadığını göstermektedir. Uzmanlık alanı bağımsız olarak kendini inançsız tanımlayan doktorlar daha çok yaşam sonu dönemde son dönem yaşam sürecini daha kısa tutan, ölüme kadar sürekli sedasyon verildiği ve hasta yakınlarıyla bu durumların tartışılabilirdiği kararlar verildiği görülmüştür. 2012’de yapılan bir araştırmada inançlı doktorların (Katoliklerin %53’ü, Yahudilerin %66’sı) hastanın yaşamı sürdürecektir tedavilerden vazgeçmesini kararını çiğneyerek kapsamlı tedaviler uyguladığı izlenmiştir⁽³⁵⁾.

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği’nin 2004’te 369 üyesine anket yapılarak, tedaviyi durdurma veya kesme eğilimleri ve pratikleri değerlendirilmiştir. Doktorların %90’ı Müslüman olduğunu belirtmiştir, %66 oranında yazılı veya sözlü olarak KPR (kardiyo-pulmoner resüsitasyon) yapmama emri uyguladıkları saptanmış ve KPR yapmama emri öncesinde doktorların %14,4’ü aileyle, %1,2’si hastayla, %82,7’si meslektaşlarıyla tartışıp karar verdiğini belirtmiştir. Hastanın ailesi tedaviyi durdurma veya kesme isteğinde bulunduğu %57,9 doktor tam desteğe devam edeceğini, %37,4’ü tedaviyi durduracağını, %3,3’ü tedaviyi keseceğini ve %1,4 doktor morfin benzeri ilaçlar vererek hastanın ölümüne izin vereceğini belirtmiştir. Hastanın ailesi tam destek sağlanmasını istediklerinde ise doktorların %85,2’i tam desteğe devam edeceğini, %14’ü tedaviyi durduracağını, %0,8’i keseceğini belirtmiştir. Eğer hastanın iyileşme şansı yoksa doktorların %68,3’ü minimal destek sağlayacağını, %8,7’si tedaviyi keseceğini, %22,9’u ise tam destek sağlayacağını belirtmiştir. Doktorların %58’den fazlası yaşam sonu kararlarının hastane etik komitesi, hasta, ailesi ve sorumlu doktorun ortak kararı ile verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Doktorların %94’ünün KPR yapmama emri veren doktorların yargılanmamaları gerektiğini düşündükleri saptanmıştır⁽³⁶⁾.

Yaşam sonu kararları ile ilgili yasal düzenlemelerin olmaması nedeniyle doktorlar hukuki korkular, sosyal

baskılar nedeniyle prognoza bakılmadan son dönem hastalara agresif tam destek tedavilerini kullanmaktadır. Baykara ve ark tarafından yapılan 2019'da 613 yoğun bakım doktoruna anket yaparak tedaviyi durdurma veya kesme eğilimleri ve pratikleri değerlendirilmiştir. Doktorların uzmanlık alanları %88 Anesteziyoloji, %19,9 İç Hastalıkları, %1,9 Genel Cerrahi bölümlerinden oluşmaktadır. Bu çalışmada doktorların %85'i dini inançlı olarak saptanmıştır. Katılımcıların %33'ü DNR (do not resuscitate) ve %28'i DNI (do not intubate) kararlarının hastanın prognozuna bakmadan hastanın isteğine bağlı yapılmasıyla ilgili yasal düzenlemeler gerektiğini düşünmektedir. Son dönem hastalarda ise oranlar çarpıcı bir şekilde yüksek gelmiştir, katılımcıların %93'ü DNR, %77'si DNI kararlarının son dönem hastalarda yapılmasıyla ilgili yasal düzenlemeler gerektiğini düşünmektedir. Bu çalışmada DNR emrinin kabul edildiği doktor oranı %90'dır, Müslüman doktorlar arasındaki en yüksek orandır. Laik eğitim sisteminin varlığı yaşam sonu kararlarında bu oranın diğer İslam ülkelerine göre yüksek olmasında önemli sebep olarak rol alabilir⁽³⁾.

Suudi Arabistan'da acil servis ve yoğun bakımda yapılan bir araştırmada hastanın durumu umutsuzsa DNR emrinin fetva ile yapılabildiğini göstermiştir⁽³⁷⁾. Mısır'da 2015 yılında yapılan bir araştırmada %39 doktorun DNR konseptine karşı olduğu izlenmiştir⁽³⁸⁾, 2016'da yapılan başka bir araştırmada Filistin'de yoğun bakım doktorlarının %63'ünün DNR emrinin yasallaştırılması gerektiğini düşünmüş⁽³⁹⁾, Kuveyt'te %43 doktor Sağlık Bakanlığı'nın belirli durumlarda pasif ötanaziyi yasallaştırması gerektiğini düşünmüştür⁽⁴⁰⁾.

Yaşam sonu kararlarına, dünyadaki başlıca dinler arasındaki farklar açısından baktığımız zaman Katolik Kilisesi yararsız kabul edilen tedavileri, eğer ağır, tehlikeli veya beklenen faydaya göre orantısız ise durdurmaya veya kesmeye izin vermektedir. Ağrıyı kesmek, çifte etki oluştursa bile kabul edilmektedir. Ötanazi asla kabul görmemektedir ve onun yerine palyatif tedavi önerilmektedir⁽³⁵⁾. Musevi yasa sistemine göre, tedaviyi durdurmaya izin verilmekte ancak kesmeye izin verilmemektedir. İslam biyoetiğine göre tedavi eğer hastanın durumunu veya yaşam kalitesini iyileştirmeyecekse yaşam destekleyici tedavi durdurulabilir veya kesilebilir. Ancak beslenme durdurulmamalı veya kesilmemelidir. Çifte etki olasılığı olsa bile ağrının kesilmesi savunulmakta ve ötanazi asla kabul görmemektedir. Birçok Müslüman ülkede beyin ölümü gerçekleştiğinde yaşam destekleyici tedavi kesilmekte ve organ nakline izin verilmektedir⁽⁴¹⁾.

ABD'de ileri evre kanseri olan 343 hastayla yapılan bir çalışmada, daha önceki çalışmalara benzer olarak, din adamları tarafından daha fazla manevi destek sağlanan hastalarda, daha az destek sağlananlara göre palyatif bakımın daha az kullanıldığı, ölüme yakın zamanda daha çok girişimsel müdahale uygulandığı ve ölümün yoğun bakımda gerçekleşme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak daha fazla dini destek sağlanan hastalar arasında aynı zamanda tıbbi ekip tarafından da manevi destek sağlanan ve yaşam sonu kararlarının tartışıldığı grupta girişimsel müdahaleler ve yoğun bakımda ölüm oranı daha düşük bulunmuştur. Tıbbi ekibin desteği büyük önem taşımaktadır⁽⁴²⁾.

T.C. Diyanet İşleri Başkanlığı, Din İşleri Yüksek Kurulu ise 14/12/2006 tarihli mütalaasında kişinin yaşam destek ünitesinden çıkarılması konusunda şu kararı almıştır: "İslâm'a göre kişinin kendi canına kıyması yasak olduğu gibi tıbbî verilere göre yaşama ümidi kalmamış veya şiddetli acılar hisseden bir insanın yaşamına bir başkası eliyle son verilmesi demek olan ötanazi de yasaktır. Yaşam destek ünitesine bağlı bir kişi; beynin kesin olarak bütün fonksiyonlarını yitirdiğine, bu durumdan geri dönüşün artık imkânsız olduğuna uzman tabiplerce karar verilmesi şartıyla yaşam destek ünitesinden çıkarılabilir."

Yaşamın Kalitesi

Yaşamın sonunda olan hasta için süreci yönetmek çok önemlidir. Kişinin yaşamsal fonksiyonlarını bağımsız sürdürmesi, yaşamını sürdürmesi için herhangi bir araç ya da kişiye bağlı olmaması olarak tanımlanabilen yaşam kalitesi tıbbin temel hedeflerinden biridir. Bu hedefin yerine getirilmesinde tarafsız, etik ölçütler kullanılmalı ve bir insanın yaşamak istemeyeceği bir hayat hastaya dayatılmamalıdır. Bu yüzden yoğun bakım sürecinde karar alınırken yapılacak olan tıbbi uygulamanın hastanın yaşam kalitesinde meydana getirebileceği etkiler mutlaka değerlendirilmeli ve hastanın yaşam kalitesine katkı sağlamayacak tıbbi uygulamalar önerilmemelidir.

Türk Tabipleri Birliği (TTB) tarafından Yaşamın Sonuna İlişkin Bildirge 4-5 Nisan 2008 tarihlerinde TTB Etik Bildirgeler Çalıştay'ında geliştirilmiş, 20 Haziran 2009 tarihinde TTB II. Etik Bildirgeler Çalıştay'ında güncellenmiş, 26 Haziran 2009 tarihinde TTB 58. Büyük Kongre'sinde kabul edilmiştir. Ankara'da 15-16 Aralık 2018 tarihinde düzenlenen TTB III. Etik Bildirgeler Çalıştay'ında yeniden gözden geçirme çalışmaları başlamış ve 24 Kasım 2019 tarihinde TTB Olağanüstü 71. Büyük Kongre'sinde kabul edilmiştir. TTB onurlu

ölüm hakkını benimseyen bir prensiple bu bildirmede şu maddelere değinmiştir:

1. Tüm yaşam destek tedavilerinde hastanın kararı esastır. Hastanın karar veremeyecek durumda olduğu ve konuya ilişkin görüşüne ulaşmanın mümkün olmadığı hallerde “yerine karar verme” düzenekleri işlerlik kazanır. Bu tür bir hasta iradesi bulunmadığı durumda hastanın temsilcisine yaşamı destekleyen tedavilerin hastaya olan yararı ve yaratacağı sıkıntılar ayrıntılarıyla açıklanmalı ve kararları sorulmalıdır. Bu bağlamda hastanın yasal temsilcisinin kararları esas alınır. Hastanın yasal temsilcisinin kararlarının, hastanın en iyi yararına aykırı olduğunun değerlendirilmesi halinde, hekim hastanın çıkarlarını korumak amacıyla yasal yollara başvurabilir.
2. Kronik hastalığının seyrinde hastaya yaşam desteği sağlanması öngörülüyorsa, hastanın asıl hekimi, hastanın yaşam desteği konusunda görüşüne başvurmalı ve karar verme yeterliğini yitirebileceği durumlar için isteğini önceden açıklamasını önermelidir.
3. Hekim gerektiğinde meslektaşları ile konsültasyon yapmalı ve/veya konseylerle kararı oluşturma yönüne gitmelidir.
4. Özellikle yoğun bakım çalışanlarının yaşayabileceği etik ikilemlerle baş etmelerine yardımcı olacak “yaşamı destekleyen tedavilerin başlatılması ya da sonlandırılmasına ilişkin ülke çapında geçerli olacak ölçütler” belirlenmelidir. Bu ölçütler hazırlanırken, yaşamı destekleyen tedavilerle elde edilecek olan tıbbi yarar sadece hasta yönünden değil, toplum yönünden de gözetilmelidir.
5. Tedaviye başlamama, tedaviyi sonlandırma, boşa tedavi konularında karar verme sürecinde Hastane Etik Kurulları’nın da yer alması önemlidir. Hastane Etik Kurulları karar alma sürecinde hasta ve hasta yakınlarına bilgi verilmesinden, konunun tüm taraflarına danışmanlık sunmaya kadar çeşitli işlevler üstlenebilir.
6. Hasta ve hasta yakınlarının beklenen sürece hazırlanması, gereğinden fazla umut verilmemesi önemlidir. Bilginin şeffaflığı ve hastalık sürecindeki farklı sağlık durumlarında hasta ile iletişimin sürekli kılınması hastanın yakınlarını ölüm, tedavinin sonlandırılması gibi durumlara hazırlar ve karar alma sürecini olumlu etkiler. Hekimlere, kötü haber verme ve iletişim eğitimi verilmesi bu

süreçte hekim, hasta ve hasta yakınları açısından faydalıdır.

7. Hastalık ve ölüm sürecinde sevdikleriyle birlikte olmak hem hastanın hem de hasta yakınlarının hakkıdır. Yoğun bakım ünitelerinde, olanaklar ölçüsünde, hasta yakınlarının hastalarıyla bir arada olmalarını sağlayacak mekânların oluşturulması önerilmektedir. Bu bağlamda TTB Palyatif Bakım Hizmetleri Bildirgesi’nde ortaya koyduğu etik kurallar doğrultusunda palyatif bakımı destekler⁽⁴³⁾.

Ölüm Haberinin Verilmesi

Çoğu zaman kanser kelimesi ölüm ile bağdaştırılmaktadır. Böyle bir tanının insanda oluşturabileceği psikososyal sorunlar kaçınılmazdır. Kanser tanısına yanıt endişe, gerginlik, kaybedilen sağlık için keder ve üzüntüden hastalığın önemini yok sayma, bu süreci savaş gibi algılamaya ya da kaderci bir kabullenmeye kadar değişmektedir. Kötü haberi vermek; hastanın ve ailesinin nasıl tepki vereceğini kestirememeye ve bu tepkilerle nasıl baş edileceğinin bilinmemesi nedeniyle hekim için çok zor bir görevdir. Hastanın ailesi çoğu zaman kötü bir haberin hastadan saklanmasını ister. Bu durumda yapılacak en iyi şey, hastayı önceden ve psikolojik olarak kötü haberi duymaya hazırlamak, sonra kötü haberi hasta ve ailesiyle paylaşmaktır.

Son dönem hasta için ölüm maalesef kaçınılmaz bir sonudur. Ölüm sürecine en yakın tanıklığı olan kişiler sağlık çalışanlarıdır. Özellikle yoğun bakım ortamlarında ölümcül hasta ve ölüm algıları kavramları ile iç içe çalışılır. Sağlık çalışanlarının bu konulara ilişkin görüşleri, davranışları, algıları ve mevcut tutumları hasta bakımını nasıl etkilemektedir sorularının yanıtları önemini korumaktadır. Ülkemizde ölüm kavramı üzerine yürütülen bazı araştırmalar, sağlık çalışanlarının ölüm gerçeğine uyum sağlamada yetersizlik yaşadıklarını göstermektedir⁽⁴⁴⁾. Ölüm Karşı Tutum Ölçeği (Death Attitude Profile-Revised/DAP-R) ve Ölüm Kaygısı Ölçeği (Death Anxiety Scale) gibi skorlama sistemleri ile sağlık çalışanlarının ölüm kaygısı, ölüm sürecini kabullenme ölçeklendirilebilir. Her iki skorlama sisteminde de puan arttıkça ölüm kaygısının arttığı şeklinde yorumlanmaktadır⁽⁴⁵⁾. Sağlık çalışanlarının kurum içi eğitimlerle, son dönem hastalarının yaşayabileceği tıbbi sorunlar ve bakım/televi uygulamalarına yönelik verilecek eğitimlerle son dönem hastaya sağlık hizmeti verirken oluşabilecek olan kaygının azalması sağlanabilir.

Hastalık ve bakım süreçlerinde rol oynayan aileye ölüm haberinin verilmesi hassas bir konudur. Hekim

yaptığı bu zor konuşma ile kendisi de üzülebilir ve kötü haber nedeniyle aileyi üzüp ağlattığını düşünerek kendisini de suçlayabilir. Hastalık döneminde yapılacak tedavilerin bütün komplikasyonları anlatılmalıdır. Yapılan cerrahi ya da medikal girişimin sonucunu hiçbir zaman aşırı olumlu veya aşırı olumsuz verilmemelidir. Hastayla ve aileyle empati yapıldığı belirtilmelidir. Tanıdan itibaren geçen sürede aileye yapılan bu açıklamalar ile, ani ve beklenmeyen bir ölüm durumunda ailenin doktora karşı kızgınlık ve öfke hissinin önüne geçilebilir. Hastanın ölümünden sonraki yas sürecinde aileye anksiyete, depresyon gibi durumlar nedeniyle sosyal destek verilmesi sağlanabilir.

Hekimleri Zorlayan Bu Süreçte Neler Yapılabilir?

Ülkemizde yasal vasi, hastanın tedaviyi reddetme hakkı, yaşamı destekleyen tedavilerin sonlandırılması veya tedaviye başlanmaması, canlandırma yapmayınız istemi, boşuna tedavi ile ilgili yasal düzenlemeler yapılması gerekmektedir. Bu sayede hem hasta ve hasta yakınları hem de hekim için zaten zor olan ve sıkça karşılaştığımız bu süreç daha iyi yönetilebilir. Ayrıca bu konularda karar verme sürecinde Hastane Etik Kurulları'nın da yer alması sağlanabilir. Hastane Etik Kurulları'nın hasta ve hasta yakınlarına bilgi verilmesinden, konunun tüm taraflarına danışmanlık sunmaya kadar çeşitli işlevler üstlenmesi sağlanabilir.

Ülkemizde yaşamın son döneminde hasta konforlu bir şekilde acısı dindirilerek, ailesiyle iletişim içinde tıbbi ihtiyaçları karşılanabilmesi için palyatif bakım ünitelerinin sayısı artırılmalıdır. Ayrıca son dönem hastaların yoğun bakım yatışları için Sağlık Bakanlığı tarafınca protokoller oluşturulabilir. Yoğun bakımda

boşuna tedavi nedeniyle yapılan sağlık harcamaları azalabilir, böylece yoğun bakım yatışları için kaynaklar etkin biçimde kullanılır.

Kötü haber vermek gibi zor konuşmaların nasıl yapılacağını çoğu zaman hekim kendi tecrübelerinden öğrenmektedir. Ülkemizde hekime şiddetin sebepleri arasında ailenin aldığı kötü haberler de yer almaktadır. Tıp eğitimi sırasında veya sonrasında hekimlere “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” ve “kötü haber verme” hakkında eğitim verilerek hekimlerin hasta ve ailesiyle iletişim becerileri artırılabilir. Kötü haber verme için süre aceleye getirilmemeli ve bunun için özel görüşme odaları sağlanmalıdır. Kötü haberle baş etme süreci tanı aldığı an itibarıyla başlamaktadır, bu yüzden hastalar/aileye ayrılan süre ve görüşme yeri açısından Sağlık Bakanlığı tarafından her sağlık biriminde düzenleme yapılmalıdır.

Geri dönüşümsüz hastalıklarda yaşam sonu kararları önemlidir. Bu kararlar etik, tıbbi, yasal, sosyokültürel ve ekonomik yönleriyle zor kararlardır. Yoğun bakım çalışanları bu tip zorluklarla her gün karşılaşmaktadır ve bunlara hazırlıklı olmalıdır. Gelişmiş teknoloji yaşamı destekleyebilir, ancak bu aşamada yaşam kalitesi kavramı yeniden tanımlanmalıdır. Yaşam sonu kararları sadece kanser veya ilerleyici nörolojik hastalıklarla sınırlı değildir. Hastalık değil hasta vardır. Yaşam sonu kararları verilirken hasta ve yakınlarına göre bireyselleşen kararlar verilmelidir. Günümüzde iyileştirici, sonuna kadar tedavi yerini; iyileştirici ancak hasta-yakını merkezli, yaşam kalitesine önem veren, palyatif tedavinin de eş zamanlı başladığı tedaviye bırakmıştır(2).

Herkesin onuruyla ölme hakkı vardır.

KAYNAKLAR

1. Faguet B. *Quality end-of-Life cancer care: An overdue imperative*. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 108: 69-72. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.012
2. Büken NÖ, Akpınar A, Hacettepe Üniversitesi Biyoetik Merkezi (HÜBAM). Klinik, etik, kültürel ve hukuki yönleriyle yaşamın sonuna ilişkin kararlar. Published online 2014.
3. Baykara N, Utku T, Alparlan V, Arslantaş MK, Ersoy N. *Factors affecting the attitudes and opinions of ICU physicians regarding end-of-life decisions for their patients and themselves: A survey study from Turkey*. PloS One. 2020; 15 (5): e0232743. doi: 10.1371/journal.pone.0232743
4. *Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage*. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 1999; 27 (3): 633-638.
5. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, et al. *Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support*. Ann Hematol. 2018; 97 (7): 1271-1282. doi: 10.1007/s00277-018-3312-y
6. Camus MF, Ameye L, Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP, Meert AP. *Rate and patterns of ICU admission among colorectal cancer patients: a single-center experience*. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care

- Cancer*. 2015; 23 (6): 1779-1785. doi: 10.1007/s00520-014-2524-5
7. MR, NG, CW. Cancer care near the end-of-life in Austria: A retrospective data analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021; 30 (4). doi: 10.1111/ecc.13423
8. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 24 (2): 91-96. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00440-2
9. Huynh TN, Kleerup EC, Wiley JF, et al. The frequency and cost of treatment perceived to be futile in critical care. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (20): 1887-1894. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10261
10. Bekelman JE, Halpern SD, Blankart CR, et al. Comparison of Site of Death, Health Care Utilization, and Hospital Expenditures for Patients Dying With Cancer in 7 Developed Countries. *JAMA*. 2016; 315 (3): 272-283. doi: 10.1001/jama.2015.18603
11. Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, Wenger NS, Lynn J. The symptom burden of seriously ill hospitalized patients. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcome and Risks of Treatment. *J Pain Symptom Manage*. 1999; 17 (4): 248-255. doi: 10.1016/s0885-3924(98)00149-3
12. Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008; 36 (3): 953-963. doi: 10.1097/CCM.0B013E3181659096
13. Hawryluck LA, Harvey WRC, Lemieux-Charles L, Singer PA. Consensus guidelines on analgesia and sedation in dying intensive care unit patients. *BMC Med Ethics*. 2002; 3: E3. doi: 10.1186/1472-6939-3-3
14. Bhyan P, Pesce MB, Shrestha U, Goyal A. Palliative Sedation In Patients With Terminal Illness. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed June 22, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470545/>
15. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021; 40 (5): 2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
16. Koretz RL. Do Data Support Nutrition Support? Part II. Enteral Artificial Nutrition. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107 (8): 1374-1380. doi: 10.1016/j.jada.2007.05.006
17. Bruera E, Hui D, Dalal S, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (1): 111-118. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6518
18. Truog RD, Cist AF, Brackett SE, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: The Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2001; 29 (12): 2332-2348. doi: 10.1097/00003246-200112000-00017
19. Varelas PN, Hacein-Bey L, Schultz L, Conti M, Spanaki MV, Gennarelli TA. Withdrawal of life support in critically ill neurosurgical patients and in-hospital death after discharge from the neurosurgical intensive care unit. *Clinical article. J Neurosurg*. 2009; 111 (2): 396-404. doi: 10.3171/2009.3.JNS08493
20. Burns JP, Mitchell C, Griffith JL, Truog RD. End-of-life care in the pediatric intensive care unit: attitudes and practices of pediatric critical care physicians and nurses. *Crit Care Med*. 2001; 29 (3): 658-664. doi: 10.1097/00003246-200103000-00036
21. Meisel A. Legal myths about terminating life support. *Arch Intern Med*. 1991; 151 (8): 1497-1502.
22. Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R, Stavem K. Decisions to withhold or withdraw life-sustaining treatment in a Norwegian intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58 (3): 329-336. doi: 10.1111/aas.12246
23. Lee HK, Lee H, No JM, et al. Factors influencing outcome in patients with cardiac arrest in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57 (6): 784-792. doi: 10.1111/aas.12117
24. Becker C, Manzelli A, Marti A, et al. Association of medical futility with do-not-resuscitate (DNR) code status in hospitalised patients. *J Med Ethics*. Published online January 29, 2021: medethics-2020-106977. doi: 10.1136/medethics-2020-106977
25. Loertscher L, Reed DA, Bannon MP, Mueller PS. Cardiopulmonary resuscitation and do-not-resuscitate orders: a guide for clinicians. *Am J*

- Med. 2010; 123 (1): 4-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.029
26. Guidelines for the Appropriate Use of Do-Not-Resuscitate Orders. JAMA. 1991; 265 (14): 1868-1871. doi: 10.1001/jama.1991.03460140096034
 27. Al-Mobeireek AF. Physicians' attitudes towards "do-not-resuscitate" orders for the elderly: a survey in Saudi Arabia. Arch Gerontol Geriatr. 2000; 30 (2): 151-160. doi: 10.1016/s0167-4943 (00)00047-9
 28. Hiraoka E, Homma Y, Norisue Y, et al. What is the true definition of a "Do-Not-Resuscitate" order? A Japanese perspective. Int J Gen Med. 2016; 9: 213-220. doi: 10.2147/IJGM.S105302
 29. Mirarchi FL, Costello E, Puller J, Cooney T, Kottkamp N. TRIAD III: nationwide assessment of living wills and do not resuscitate orders. J Emerg Med. 2012; 42 (5): 511-520. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.07.015
 30. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. Ann Intern Med. 1990; 112 (12): 949-954. doi: 10.7326/0003-4819-112-12-949
 31. Beck K, Vincent A, Cam H, et al. Medical futility regarding cardiopulmonary resuscitation in in-hospital cardiac arrests of adult patients: A systematic review and Meta-analysis. Resuscitation. 2022; 172: 181-193. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.11.041
 32. Ibitoye SE, Rawlinson S, Cavanagh A, Phillips V, Shipway DJH. Frailty status predicts futility of cardiopulmonary resuscitation in older adults. Age Ageing. 2021; 50 (1): 147-152. doi: 10.1093/ageing/afaa104
 33. Luce JM. Is the concept of informed consent applicable to clinical research involving critically ill patients? Crit Care Med. 2003; 31 (3 Suppl): S153-160. doi: 10.1097/01.CCM.0000054901.80339.01
 34. Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J. Attitudes and Practices of Euthanasia and Physician-Assisted Suicide in the United States, Canada, and Europe. JAMA. 2016; 316 (1): 79-90. doi: 10.1001/jama.2016.8499
 35. Bülow HH, Sprung CL, Baras M, et al. Are religion and religiosity important to end-of-life decisions and patient autonomy in the ICU? The Ethicatt study. Intensive Care Med. 2012; 38 (7): 1126-1133. doi: 10.1007/s00134-012-2554-8
 36. İyilikçi L, Erbayraktar S, Gökmen N, Ellidokuz H, Kara HC, Günerli A. Practices of anaesthesiologists with regard to withholding and withdrawal of life support from the critically ill in Turkey. Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48 (4): 457-462. doi: 10.1046/j.1399-6576.2003.00306.x
 37. Gouda A, Alrasheed N, Ali A, et al. Knowledge and Attitude of ER and Intensive Care Unit Physicians toward Do-Not-Resuscitate in a Tertiary Care Center in Saudi Arabia: A Survey Study. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2018; 22 (4): 214-222. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_523_17
 38. Fs H, Mf S, Km K, Fd M. An Initial Investigation of Do Not Resuscitate Acceptance in Egypt. Am J Hosp Palliat Care. 2016; 33 (9). doi: 10.1177/1049909115594613
 39. Abdallah FS, Radaeda MS, Gaghama MK, Salameh B. Intensive Care Unit Physician's Attitudes on Do Not Resuscitate Order in Palestine. Indian J Palliat Care. 2016; 22 (1): 38-41. doi: 10.4103/0973-1075.173947
 40. Abohaimed S, Matar B, Al-Shimali H, et al. Attitudes of Physicians towards Different Types of Euthanasia in Kuwait. Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent. 2019; 28 (3): 199-207. doi: 10.1159/000497377
 41. Sachedina A. End-of-life: the Islamic view. Lancet Lond Engl. 2005; 366 (9487): 774-779. doi: 10.1016/S0140-6736 (05)67183-8
 42. Balboni TA, Balboni M, Enzinger AC, et al. Provision of spiritual support to patients with advanced cancer by religious communities and associations with medical care at the end of life. JAMA Intern Med. 2013; 173 (12): 1109-1117. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.903
 43. Birliği TT. Yaşamın Sonuna İlişkin Bildirge. Türk Tabipleri Birliği. Accessed June 20, 2022. https://www.ttb.org.tr/makale_goster.php?Guid=7269de24-9040-11ea-9b7d-6d38d16eb233
 44. Yılmaz E, Vermişli S. Yoğun Bakımda Çalışan Hemşirelerin Ölüme Ve Ölmekte Olan Bireye Bakım Vermeye İlişkin Tutumları. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg. 2015; 2 (2): 41-46.
 45. Bilge A, Embel N, Kaya FG. Sağlık Profesyoneli Olacak Öğrencilerin Ölüme Karşı Tutumları, Ölüm Kaygıları Arasındaki İlişki ve Bunları Et-kileyen Değişkenler. 4 (3): 119-124.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikiye santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

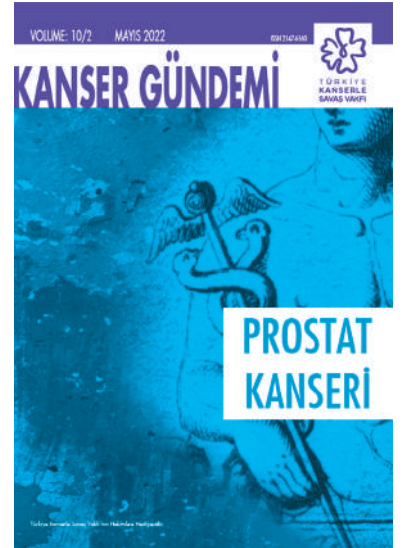
MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

[illegible]

This image shows a full page of a document template designed for handwriting practice. It consists of numerous thin, horizontal grey lines spaced evenly apart across the entire page. There are no margins, text, or other markings present.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi