

8. Kanser Hastalarının Yoğun Bakımda Yönetimi

Dr. Öğr. Üyesi Uğur ÖZDEMİR, Prof. Dr. Defne ALTINTAŞ

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

ÖZET

Bu yüzyılın başına kadar prognozları nedeniyle kanser hastalarının yoğun bakıma yatışı önceliklendirilmezken, günümüzde hem kanser tedavisi hem de yoğun bakım alanındaki gelişmeler ile kanser hastaları daha büyük oranda yoğun bakımlara kabul edilmekte ve yoğun bakımdan taburcu olabilmektedir. Özellikle yoğun bakım tedavisinden fayda görebilecek hastaların tespiti ve bu hastaların henüz çoklu organ yetmezlik tablosu gelişmeden yoğun bakıma alınmaları yoğun bakımda uygulanan tedavilerin başarısı açısından önemlidir. Bu hasta grubunun yatış nedenleri çeşitlilik göstermekte, kanserin kendisi ya da tedavisinin komplikasyonları ile ilgili olabildiği gibi tamamen farklı nedenlerle de olabilmektedir. Hastaların altta yatan onkolojik durumları ve almakta oldukları tedaviler, yoğun bakım uzmanlarının kanser türleri ve tedavilerinde kullanılan ilaçlarla ilgili komplikasyonlar konusunda bilgili olmalarını, immünsüprese hastalarda enfeksiyon yönetimine hâkim olmalarını, aynı zamanda yoğun bakımda gerekli profilaktik ve palyatif tedaviyi de yönetebilmelerini gerektirmektedir. Sıralanan tüm bu hasta yönetimine ait basamaklar yoğun bakım hekiminin özellikle onkoloji ve/veya hematoloji uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekip ile ortak çalışması ile daha iyi sonuçlar verecektir. Bu derlemede yoğun bakım yatış kararı yanı sıra, yoğun bakımda izlenen kanser hastalarında sık karşılaşılan bazı durumların yönetimi ile ilgili öneriler sunulmuştur.

Geçmiş yıllarda kısıtlı tedavi seçenekleri ve olumsuz prognozları nedeniyle kanser hastalarının yoğun bakıma yatışı pek düşünülmezken, günümüzde yoğun bakımlarda kanser tanısı olan hastaların sayısı artmıştır. İspanya'da yürütülen, çok merkezli bir çalışmada yoğun bakımlarda, kanser hastalarının tüm hastaların %1-48'ini oluşturduğu bildirilmektedir (1). Öte yandan, İngiltere'de yapılan bir çalışma ise, kanser hastalarının yaklaşık %5'inin tanıdan sonraki ilk iki yılda yoğun bakım yatışının olduğunu bildirilmektedir, bu oran hematoloji hastalarında daha da yüksektir (2-4). Birkaç dekat öncesine kadar yoğun bakımda takip edilen kanser hastalarında beklenen sağkalım oldukça düşüktü. Ancak kanser ve yoğun bakım tıbbında ilerlemeler ve teknolojik gelişmeler yoğun bakıma kabul edilen kanser hastalarında sağ-

kalımı belirgin ölçüde iyileştirmiştir (%50-60) (2). Yatış nedenleri kanserin kendisi ya da tedavisinin komplikasyonları ile ilgili olabildiği gibi tamamen farklı nedenlerle de olabilmektedir.

Kanser hastalarının mortalite hızları diğer hasta gruplarına göre daha yüksek seyretmektedir (2,3,5). Ayrıca, solid organ kanseri olan hastalar ile hematolojik kanserleri olan hastalar kıyaslandığında, hematolojik kanserlerin varlığında solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, sepsis gibi komplikasyonların gelişme sıklığı daha fazladır; mortaliteleri daha yüksektir (2,6,7).

Kritik hastalık gelişen kanser hastalarında tedavi hedefi iyileşmelerini sağlamak ve yaşam sürelerini uzatmanın yanı sıra yaşam kalitelerini de arttırmak

olmalıdır. Bu amaçlarla, yoğun bakım uzmanları kanser türleri ve tedavilerinde kullanılan ilaçlarla ilgili komplikasyonlar konusunda bilgili olmalı, immünsüprese hastalarda enfeksiyon yönetimine hakim olmalı, aynı zamanda yoğun bakımda gerekli profilaktik ve palyatif tedaviyi de yönetebilmelidir. Bu açıdan, yetersiz beslenme riski taşıyan ve çoğu zaman ciddi beslenme yetersizliği olan bu hasta grubunda uygun beslenme tedavisinin sağlanması, erken mobilizasyon, kas kaybının önlenmesi, ağrı palyasyonu, bulantı ve kusmaya yönelik girişimler, cilt bütünlüğünün korunması, enfeksiyon kontrolü, derin ven trombozu profilaksisi ve psikolojik destek gibi konular, önem verilmesi gereken başlıklar arasında sayılabilir (8,9).

Yoğun Bakıma Yatış Kararı

Yoğun bakım yataklarının kısıtlı, yatış taleplerinin yüksek olduğu göz önüne alındığında yoğun bakımdan en çok fayda görmesi beklenen hastaların önceliklendirilmesi, bunun için yoğun bakımlara kabulde triaj uygulanması önemlidir. Bu nedenle, yoğun bakıma danışılan hastaların yatış kararları verilirken takip eden hekimleri ile de görüşülmesi ve beklenen fayda ve sağkalım ile ilgili değerlendirmenin de yapılması gerekir. Bu, değerlendirmesi her zaman kolay olan bir konu değildir.

Öncelikle hastanın danışılma nedeni ve hastanın akut durumu ile ihtiyaçları dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda altta yatan kanserin evresi, tedavi yanıtı ve beklenen seyri değerlendirilmelidir. Eşlik eden kronik hastalıklar ve şiddetleri de diğer kritik hastalardakine benzer şekilde önemlidir. Primer kanser tanısına yönelik iyileştirici terapötik seçeneğe sahip hastaların, remisyonda olan hastaların ve iyileşme olasılığı olmayan ancak yavaş hastalık seyri nedeniyle beklenen yaşam süresi uzun olan hastaların yoğun bakımdan fayda görmesi beklenir (10). Hangi hastanın yoğun bakım yatışından fayda göreceğini kesin olarak öngörebilmek oldukça zordur. Namendys-Silva ve ark., SOFA skoru 7-10 arasında olup, üçten az organ yetmezliği gelişmiş olan, kanser tanısı yeni olan, kanser veya tedavisi ile ilişkili medikal aciller ya da lösemide ilk bulgu olarak gelişen tümör lizis sendromu (TLS), lökostatiz ya da akciğer infiltrasyonu ile yatan, hastalığın kontrol edilme ya da kür ihtimali yüksek olan, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 0-2 arasında olan, post-operatif hemodinamik destek ve ventilatör desteği için kabul edilen hastaların yoğun bakım yatışından fayda göreceğini önermektedirler (3). Performans durumu kötü olan ve ileri bir kanser tedavisi alması mümkün ol-

mayan hastaların yoğun bakımdan uzun süreli sağkalım açısından fayda görmesi beklenmez, ancak araya giren geri döndürülebilir akut durumlara (elektriksel kardiyoversiyon gerektiren aritmiler, pnömotoraksa yönelik dekompresyon gerekliliği, tamponad için perikardiyosentez uygulanması vb.) yönelik kısa süreli yoğun bakım yatışları düşünülebilir (10). Bunun dışında geri dönüşsüz çoklu organ yetmezliği gelişmiş ölümü beklenen hastaların, yoğun bakım yatışı veya tedavi reddi veren hastaların yoğun bakıma yatışları uygun değildir. Bu hastalar için palyatif desteğin verilir, hasta konforunun sağlanacağı, ailesi ve sevdikleriyle son zamanlarını yaşayabileceği ortamlar düzenlenmelidir.

Kanser hastaları çok farklı tanılar ve nedenler ile yoğun bakımlara danışılabilen, kullanıma giren tedavi seçeneklerinin artması ve gelişen teknoloji ile prognozu öngörmek kolay olmayabilen, hasta-ailesi-doktoru ile yoğun bakım uzmanının prognoz konusunda fikir birliğine ulaşması her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bu durumlar için, hematolojik hastalarının takibi konusunda yoğun çalışmaları olan Azoulay ve arkadaşlarının önerisi hastanın yoğun bakıma alınarak kısa bir süre tüm tedavi desteğinin verilerek izlenmesi (ICU trial-yoğun bakım denemesi), sonrasında hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek üzere tekrar toplanarak ortak bir karara varılmasıdır (4,11). Palyatif uygulamaların sağlıklı yürütülebilmesi için yoğun bakım yatışı ise tartışmalı bir konudur.

Kritik hastaların yoğun bakımdan en yüksek faydayı görebilmesi için bazı noktalara dikkat edilmesi önemlidir. Bunlardan ilki ve de en önemlisi takip eden doktorları tarafından yoğun bakım gereksinimi olabilecek hastaların erken tespit edilmesi ve yoğun bakım uzmanından görüş istenmesi, gerekli planlama ve müdahalelerin henüz geri dönüşsüz bir noktaya gelmeden vakitlice yapılmasıdır (10). Bunun için yüksek riskli hastaların takip edildiği servislerde erken uyarı sistemleri kullanılması, günlük taramalar yapılması önerilmektedir (10,12). Erken uyarı sistemleri çeşitli skorlama sistemleri olup, dört-altı saat aralar ile hastalar takip edilmekte ve skorda kötüleşme olması durumunda hastalar müdahale açısından değerlendirilmektedir. Ancak erken uyarı sistemlerinin onkolojik hastalar için kullanımı ve klinik faydalarına dair kanıtlar kısıtlıdır. Bu sistemlere, NEWS (National Early Warning Score) skorlama sistemi ve onkolojik hastalar için modifiye edilmiş farklı bir versiyonu MEWS (Modified Early Warning Score) örnek

sayılabilir (13). MEWS skorlama sisteminde sistolik kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, vücut sıcaklığı ve bilinç düzeyi değerlendirilmekte ve her parametreye 0 ile 3 arasında bir puan verilmektedir. Hematolojik kanseri olan hastalar için, daha yakın zamanda MEWS skoru kriterlerine SpO_2 (pamak ucu pulse oksimetre ölçüm değeri)/ FiO_2 (hastaya solutulan havadaki fraksiyone oksijen yüzdesi) oranı eklenmiş ve MEWS_SF olarak tanımlanmıştır (14). Serviste yatan kanser hastalarının günlük olarak sepsis varlığı ve akut organ disfonksiyonu açısından taranmaları önerilmektedir (10).

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar bir yoğun bakım uzmanı tarafından yönlendirilen multidisipliner bir ekip ile izlenmelidir (2,15). Bu ekipte yoğun bakımın sorumlu hekimi dışında en azından hastanın primer doktoru (her zaman hematolog ya da onkolog olmayabilir), enfeksiyon hastalıkları uzmanı başta olmak üzere diğer ilgili branşlardan uzmanlar, hemşire, klinik eczacı, fizyoterapist ve diyetisyen yer almalıdır. Kanser hastalarının yönetiminde klinik eczacıların katkıda bulunması ve yoğun bakım hekimleri ile mümkünse hematolog ve/veya onkologların yakın iletişim halinde olmasının kanser hastalarının mortalitesini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (16).

Kanser nedeniyle takip edilen hastalar birçok sebeple yoğun bakıma kabul edilebilmektedirler. En sık nedenler arasında pnömoni, sepsis ve post-operatif bakım ihtiyacı sayılabilir, ancak hastalar kanser süreci ya da tedavisine bağlı kardiyak, nörolojik, renal, hepatik ve birçok farklı komplikasyon ile yoğun bakıma kabul edilebilir. Artan kanser sıklığı, erken tanı ve tedavi ile daha başarılı sonuçlar alınması ve yoğun bakım sağkalım oranlarının artması nedeniyle yoğun bakımçıların kanser hastalarında sık rastlanılan durumlara aşina olması önemlidir. Bilgilerini güncel tutmalı, hasta yönetimi sırasında hastanın primer doktoru ile iletişimde olmalıdır. Süreçlerin sağlıklı işleme için yoğun bakımda kanser hastalarında sık görülen durumlar ile ilgili ortak standart operasyon prosedürlerinin oluşturulması önerilmektedir (10).

Bu derlemede yoğun bakımda izlenen kanser hastalarında sık karşılaşılan bazı durumların yönetimi ile ilgili öneriler sunulmuştur. Ancak başta kafaiçi basınç artışı, intrakraniyal kanama, herniasyon gibi nörolojik komplikasyonlar ve kök hücre nakli sonrasında karşılaşılabilecek veno-oklüzif hastalık, graft versus host hastalığı gibi bazı daha özellikli durumlara değinilmemiştir (17,18). Bu konular ile ilgili gerektiğinde daha tecrübeli ekip ve merkezlerden destek alınması önerilir.

Akut Solunum Yetmezliği

Kanser hastalarının en sık yoğun bakıma yatış nedeni solunum yetmezliğidir (15). Bu hastalarda, özellikle de hematolojik kansere sahip olan ve/veya kök hücre nakli yapılmış olan hastalarda solunum yetmezliği etyolojisinde pnömoni mutlaka ayırıcı tanıda olmalıdır (7). Ancak kalp yetmezliği, akut pnömonitis, akut solunum sıkıntısı sendromu (ilaçlara, transfüzyonlara, enfeksiyona vb. bağlı olabilir), alveolar hemoraji, engafman sendromu, organize pnömoni, tümör infiltrasyonu, pulmoner emboli, plevral effüzyon gibi farklı nedenlerin de ayırıcı tanıda titizlikle araştırılması gerekeceği unutulmamalıdır. Solunum yetmezliği ile başvuran bir hastada detaylı öykü ve fizik muayene sonrasında tanıya yönelik ilk basamakta istenmesi önerilen tetkikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastanın öyküsü ve klinik durumuna göre bu tetkikler çeşitlendirilebilir, sonuçlar ve tedavi yanıtı doğrultusunda gerekiyorsa ileri tetkikler planlanmalıdır.

Pnömoni düşünülen bir hastada enfeksiyöz etyolojiye yönelik olarak alınan örneklerin (öncelikle balgam veya endotrakeal aspirat) mikroskopik incelemesi ve kültürü yanı sıra moleküler tetkiklerin de kullanılması alta yatan atipik etkenlerin tespiti açısından yardımcı olacaktır. Bu hasta grubunun hem hastalıkları hem de aldıkları tedavi nedeniyle immünsuprese olduğu unutulmamalı, atipik pnömoni etkenleri de araştırılmalıdır. Enfeksiyon şüphesi devam eden ancak etken saptanamayan hastalarda, ayırıcı tanıya yardımcı olabilmesi için bronkoalveolar lavaj (BAL) önemli bir seçenektir. Bronkoskopi ile yapılabildiği gibi, mini-BAL setleriyle de yapılabilmektedir. Diğer tüm non-invaziv tetkiklere rağmen tanı sorunu olan hastalarda lezyonların yerleşimine göre transbronşiyal ince iğne biyopsisi, videotorakoskopi ile biyopsi ve açık akciğer biyopsisi gündeme gelebilir. Bu şekilde enfeksiyon dışında başka bazı durumlara da (tümör infiltrasyonu, organize pnömoni, alveolar hemoraji vb.) tanı koyma imkânı olacaktır. Ancak bu işlemlerin kanama ve pnömotoraks başta olmak üzere ciddi komplikasyonları olabileceği akıld tutulmalıdır.

Hemato-onkoloji hastalarında tedavi ilişkili bazı komplikasyonlar da akut solunum yetmezliği ile ortaya çıkabilir, erken fark edilmeleri tedaviye yanıt şansını arttıracaktır: Bleomisine bağlı akciğer toksisitesi pnömonitisten, akciğer fibrozisine ve akut solunum sıkıntısı sendromuna yayılan yelpazede ortaya çıkabilir. Oksijen tedavisi bu süreci hızlandırabileceği gibi ortaya çıkmasına da neden olabilir, örneğin anestezi sırasında. Tedavisinde steroid verilmesi ve oksijen

Tablo 1. Solunum yetmezliği ile kabul edilen kanser hastalarında öykü ve fizik muayene sonrasında ilk basamakta planlanması önerilen tetkikler.

Olası Tanı	Planlanması önerilen tetkikler
Tüm hastalar için	Toraks BT, arter kan gazı analizi
Pnömoni	Kan kültürleri Balgam/endotrakeal aspirat mikroskopisi ve kültürü (bakteri, mantar ve mikobakteriler için) Nazofaringeal sürüntü örneğinden moleküler testler (RSV, influenza, SARS-CoV2) Tipik ve atipik etkenlere yönelik moleküler testler (balgam, ETA, BAL, serum örneklerinden) (CMV, Herpes virüs, Ebstein-Barr virüs, <i>Aspergillus</i> , <i>P. jirovecii</i> ...) Galaktomannan, idrarda <i>Legionella</i> Ag
Kalp yetmezliği	EKG, CRP, BNP/pro-BNP/, kardiyak enzimler, ekokardiyografi
Pulmoner emboli	Pulmoner BT anjiyografi, d-dimer

RSV: Respiratuar sinsiyal virüs, SARS-CoV2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu ile ilişkili koronavirüs 2, ETA: Endotrakeal aspirat, BAL: Bronkoalveolar lavaj, CMV: Sitomegalovirus, EKG: Elektrokardiyogram, CRP: C-reaktif protein, BNP: B-tipi natriüretik peptid.

jen tedavisinin kısıtlanması önerilir (19,20). İmmün kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen monoklonal antikorlar (örneğin; nivolumab) birçok farklı organda immün aracılı yan etkiye yol açarken, akciğerlerde de immün pnömonitise yol açabilir (21). Hayatı tehdit edebilecek bu durum için ilacın kesilmesi ve steroid tedavisinin vakit kaybetmeden başlanması gerekir (22). Engrafman sendromu hematopoetik kök hücre nakilleri sonrasında hastaların nötropeniden çıktığı dönemde, akciğerlerde lökoaglutinasyon, pro-inflamatuar sitokinler ve endotel hasarına bağlı gelişmektedir. Ateş, döküntü, hipoksemi, pozitif sıvı dengesine bağlı kilo alımı, renal/hepatik disfonksiyon, diyare, kapiller kaçış ve ARDS görülebilmektedir. Steroid tedavisine dramatik yanıtı nedeniyle tanınması önemlidir (23). Benzer bir tablo Granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) kullanımı ile nötropeniden çıkan, akciğer infiltratları olan hastalarda da görülebilmektedir. Akciğer infiltratları olan hastalarda rutin GCSF kullanımı önerilmemektedir (24). Radyoterapi alan hastalarda tedavi tamamlandıktan sonra birkaç ay içerisinde inflamasyona bağlı radyasyon pnömoniti görülebilmektedir. Bazen 12 aya kadar gecikebilmekte ya da tedaviden haftalar yıllar sonra radyasyon recall (hatırlama) fenomeni denilen bir durum ortaya çıkabilmektedir (25).

Solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda altta yatan neden araştırılırken vakit kaybetmeden oksijen tedavisine başlanmalıdır. Bu hastalara da diğer kritik hastalar ile benzer kriterler ile oksijen tedavisi başlanmalı, gerektiğinde yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi (HFNO), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV) ve

invaziv mekanik ventilasyon (IMV) endikasyonlar doğrultusunda uygulanmalıdır. İmmünsüprese hastaların komplikasyonlardan korunması, entübe olan kanser hastalarında mortalitenin %100'e yaklaşması nedeniyle bir dönem bu hastalarda NIV öncelikli önerilmiş olsa da gecikmiş entubasyonda mortalitenin belirgin artıyor olması nedeniyle bu uygulama günümüzde önerilmemektedir. Diğer kritik hastalarda olduğu gibi, hipoksemik solunum yetmezliği olan kanser hastalarında da eğer bir kontraendikasyon yok ise HFNO ve/veya NIV ilk olarak denemesi uygun olacaktır. Hastaların büyük çoğunluğunun hipoksemik solunum yetmezliği ile başvuruyor olması, PEEP etkisi hava yollarını nemlendirmedeki başarısı ve yüksek hasta uyumu nedeniyle HFNO öne çıkmaktadır. Öte yandan KOAH, pulmoner ödem gibi ventilasyon desteğine de ihtiyaç duyulan durumlarda NIV daha uygun olacaktır. Ancak hipoksemik solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda NIMV/HFNO başarısızlığı oldukça sık olup, hastalar yakın takip edilmelidir. Hangi yöntem tercih edilmiş olursa olsun, tedaviye yanıt alınmaması durumunda ya da seçilen yöntemle kontraendikasyon varlığında vakit geçirmeden hasta entübe edilerek IMV'ye geçilmelidir (10). Özellikle ARDS varlığında, vazopressör ihtiyacı varlığında veya çoklu organ yetmezliğinde NIV başarısızlığının yüksek olacağı unutulmamalıdır. NIV başlanan hastalarda ise hasta uyumunun sağlanamaması, arter kan gazlarında düzelme olmaması, solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde seyretmesi, üç günden uzun süren NIV ihtiyacı, klinik kötüleşme durumlarında NIV'in sonlandırılarak hastanın entubasyon açısından değerlendirilmesi önerilir.

Akut Böbrek Hasarı

Kanser hastalarında birçok durum akut böbrek hasarına neden olabilmektedir. Bu nedenler arasında sepsis, kemoterapi ilişkili toksisite ve tümör lizis sendromu (TLS) sıklık açısından öne çıkmaktadırlar. Yoğun bakıma yatan hastaların yaklaşık beşte birinde ciddi böbrek yetmezliği gelişmekte ve diyaliz ihtiyacı olmaktadır (2). Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise kanser tanısı sonrasında ilk bir yılda akut böbrek hasarı gelişme riski %17.5, 5 yılda akut böbrek hasarı gelişme riski %27 olarak bildirilmiştir (26). Bu hasta grubunun %5'i ilk bir yılın sonunda diyalize girmiştir, hastaların %0,7'si kronik hemodiyaliz hastası olmuştur. Akut böbrek hasarı gelişen hastaların yatış süreleri uzamakta, morbidite ve mortalite riski artmaktadır (27).

Kanser hastalarında akut böbrek hasarı gelişimi için en önemli risk faktörü altta yatan kronik böbrek hastalığıdır. Diğer risk faktörleri, hastaya özgü risk faktörleri ve kanser ile ilişkili risk faktörleri olarak ayrılabilir. Hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında 65 yaşından büyük olmak, diyabetik olmak, nefrotoksik ilaçlar kullanıyor olmak, siroz, kalp yetersizliği gibi hastalıklara sahip olmak sayılabilir (28). Kanser ile ilişkili risk faktörleri arasında ise sepsis, nefrotoksik kemoteropatik ilaçlar, hiperkalsemi, trombotik mikroangiopati, TLS, renal hücreli karsinom nedeniyle yapılan nefrektomi, hematopoetik kök hücre nakli sayılabilir (28).

Akut böbrek hasarının tanısı ve evrelendirmesinde serum kreatinin düzeyi ile idrar debisini dikkate alan KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterleri kullanılmaktadır (29). Bu tanı kriterlerine göre kreatinin değerlerinde 48 saatte 0,3 mg/dL artış serum kreatininin son yedi gündeki bazal değerinde 1,5 kat artış veya son altı saat süreyle idrar çıkışının 0,5 mL/kg/st olması akut böbrek hasarı olarak değerlendirilmektedir. Akut böbrek yetmezliği ise kreatinin değerinin bazalin üç katına çıkması, serum kreatinin değerinin ≥ 4 mg/dL olması veya RRT başlanması ya da idrar çıkışının 24 saat süreyle 0,3 mL/kg/st altında olması ya da hastanın 12 saat veya daha uzun süre anürik olması olarak tanımlanmaktadır. Ancak kanser hastalarında sıklıkla mevcut kaşeksi, düşük protein alımı, inflamasyon gibi durumlar serum kreatinin düzeyine göre evrelendirme yapan kriter setlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle, kanser hastalarında akut böbrek hasarı tanısı koymada, cystatin-c ve diğer yeni bazı biyobelirteçlerin yeri araştırılmaktadır (30).

Akut böbrek hasarı gelişimi açısından risk faktörlerine sahip hastalar yakın takip edilmeli, nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı, yeterli sıvı alımının sağlandığından ve hemodinamik dengenin korunduğundan emin olunmalıdır. Böbrek hasarı geliştiği tespit edilen hastalar etyolojiye yönelik olarak değerlendirilmelidir. Bunun için hastaların sıvı durumu, hemodinamisi, nefrotoksik ajan alıp almadığı ve olası etyolojiye yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Riskli hastalarda post-renal etyolojiye yönelik üriner sistem ultrasonografisi unutulmamalıdır. Hastanın izleminde aldığı-çıkardığı takibi, elektrolitlerin yakın izlemi, elektrolit replasmanları planlanırken günlük kayıpları ve idrar çıkışı da değerlendirilmelidir. Böbrek hasarının nedeni araştırılmalı, kanser hastalarında altta yatan hastalığa bağlı olarak bazı nefrolojik hastalıkların da görülme sıklığının artacağı dikkate alınarak, gerektiğinde ileri değerlendirme için nefrolog görüşü alınmalıdır. Hasarın ilerlemesini ve komplikasyonları önlemek için destekleyici tedavi yanı sıra, nedene yönelik spesifik tedavi için de nefrolog desteği alınmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği tedavisinde diüretikler sadece hipervolemik olup, diüretiklere yanıtı olan hastalarda kullanılmalıdır. İdrar çıkışında azalmanın renal perfüzyonda azalmaya beklenen, doğal bir yanıt olduğu akıld tutulmalı; perfüzyonu bozulmuş olan hastalarda hedef öncelikle hidrasyon ve vazopressör/inotrop tedaviler ile renal perfüzyonun artırılması olmalıdır. Renal replasman tedavisi (RRT) endikasyonları diğer hastalar ile benzer olup medikal tedaviye dirençli hiperkalsemi, metabolik asidoz, pulmoner ödem ve üremik komplikasyonlar varlığında RRT planlanmalıdır. RRT aralıklı hemodiyaliz olarak ya da sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) olarak uygulanabilir. Çalışmalarda sağkalım açısından belirgin fark ya da üstünlük gösterilememiştir. Ancak yüksek vazopressör ihtiyacı, kafa içi basınç artışı (intrakraniyal kitle, kanama, hepatik ensefalopati vb.) gibi hemodinaminin kritik olduğu durumlarda hemodinamiyi daha az etkilediğinden SRRT'nin tercih edilmesi önerilmektedir (31-33). Hemodinamik olarak stabil olmayan akut böbrek hasarı olan hastalarda SRRT yerine SLED (uzun süreli düşük etkinlikli diyaliz) uygulamaları da başarılı bir şekilde kullanılabilir (34).

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

TLS tümör hücrelerinin hızlı yıkımı sonucu oluşan hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ile karakterize metabolik acil bir durumdur. Görülme sıklığı değişmekle birlikte hematolojik

kanser hastalarında %40 düzeyindedir ve hastane içi mortalitesi %20'dir (35).

Yüksek hücresel döngüye sahip, büyük kitlesel hacime sahip non-Hodgkin lenfomalar (Burkitt lenfoma) ile yüksek hücre döngüsüne sahip lösemiler (akut lenfoblastik ve akut miyelositer lösemiler) TLS için özellikle yüksek riske sahiptir (36). Ancak diğer hematolojik ve solid organ kanserlerinde de daha az sıklıkta TLS görülebilmektedir. Tümör hücrelerinin yıkımı sonucu ortaya çıkan hücresel içeriğe ait protein ve nükleik asitlerin karaciğer tarafından hızla yıkılması sonucu serum ürik asit düzeyi hızla yükselir. Ürik asit renal tübüller içerisinde kristalize olarak çökmeye başlar. Ek olarak, ürik asit kristalleri glomerüler arteriyollerde vazokonstriksiyon ve inflamasyona da neden olmaktadır. Tümör hücrelerinin yıkımı ile ortaya çıkan hiperkalemi ve metabolik asidoz akut kardiyak aritmilere yol açabilir. Açığa çıkan fosfor serumda bulunan kalsiyum ile birleşerek kalp, böbrekler, kalp gibi hayati dokularda birikerek organ disfonksiyonlarına yol açar. Hipokalsemiye bağlı olarak kramplar, tetani, aritmiler ve hatta nöbetler görülebilir.

TLS yaygın olarak kemoterapi sonrası hücre yıkımı ile görülse de yüksek tümör yükü olan ve steroid duyarlı bazı kanserlerde (lenfoma gibi) steroid tedavisi ile ya da bazen de kemoterapi başlamadan önce spontan olarak da (özellikle Burkitt lenfomada) gelişebilir. TLS tanısı için kullanılması önerilen, 2004 yılında geliştirilmiş Cairo-Bishop tanı seti kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur (37). Bu tanı setine göre sendrom laboratuvar TLS ve klinik TLS olarak tanımlanmakta ve klinik TLS evrenlenmektedir. Laboratuvar değer-

lendirmesi için sitotoksik tedaviden üç gün öncesinden başlanarak kemoterapiden yedi gün sonra kadar dikkate alınmaktadır. Klinik değerlendirmede ise kreatinin düzeyleri, kardiyak aritmi varlığı ve nöbet varlığı dikkate alınmaktadır.

TLS ciddi mortalite ve morbiditeye sahip, öngörülebilir ve engellenebilir bir durumdur. Kemoterapi öncesinde hastaların TLS gelişimi açısından risk değerlendirilmesine tabi tutulması önerilmektedir (38). Risk değerlendirmesinde tümör ilişkili ve hasta ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek tümör proliferasyon hızı, yüksek tümör yükü (lökosit sayımı > 25-100.000/mm³, > 10 cm tümör çapı, metastazların varlığı, laktat dehidrogenaz düzeyinin normalin iki kat üstünde olması), kemoterapiye duyarlılık tümör ilişkili faktörler arasında sayılabilir. Hasta ilişkili faktörler arasında ise tedavi öncesinde ürik asit düzeyinin > 7.5 mg/dL olması, nefropati varlığı (kreatinin > 1.4 mg/dL), dehidratasyon, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı, yaş (> 65 yıl), hemodinamik instabilite sayılabilir. Hastalar TLS gelişimi açısından yüksek (> %5 gelişim riski), orta (%1-5 arası gelişim riski) ve düşük (< %1 gelişim riski) riskli olarak gruplanır. Tüm hastalar yakın olarak takip edilmeli, sıvı dengeleri izlenmelidir. Düşük risk grubunda kemoterapi öncesi hidrasyon başlanması ve/veya allopurinol önerilirken; orta riskli hastalarda kemoterapi öncesi yoğun iv hidrasyon başlanması, allopurinol veya rasburikaz ve her 8-12 saatte laboratuvar kontrolü; yüksek risk grubunda ise kemoterapi öncesi yoğun iv hidrasyon başlanması, rasburikaz, kardiyak monitorizasyon

Tablo 2. TLS için Cairo-Bishop tarafından önerilen laboratuvar ve klinik TLS tanı kriterleri.

Laboratuvar TLS kriterleri	
Ürik asit	≥ 8 mg/dL veya bazal düzeye göre %25 artış olması
Potasyum	≥ 6 mmol/L veya bazal düzeye göre %25 artış olması
Fosfor	≥ 2.1 mmol/L (Çocuklar için), ≥ 1.45 mmol/L (Erişkinler için) veya bazal düzeye göre %25 artış olması
Kalsiyum	≤ 1.75 mmol/L (7 mg/dL) veya bazal düzeye göre %25 azalma olması
Tanı: Kemoterapiden üç gün önce veya yedi gün sonra yukarıdaki laboratuvar kriterlerinden iki veya daha fazlasının saptanması	
Klinik TLS kriterleri	
Serum kreatinin	≥ 1.5 x (normal üst limit değeri)
Kardiyak aritmi/ani ölüm	
Nöbet	
Tanı: Laboratuvar TLS tanısı alan hastalarda yukarıdaki kriterlerden en az birinin gelişmesi	
TLS: Tümör lizis sendromu;	

ve her altı-sekiz saatte laboratuvar kontrolü önerilmektedir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda rasburikaz kontrendike olduğundan allopurinol önerilmektedir. Daha önceleri profilakside önerilen idrar alkalinizasyonu, faydasının gösterilememesi ve hayati organlarda kalsiyum-fosfor birikimini kolaylaştırması nedeniyle güncel kılavuzlarda önerilmemektedir (27,35). Bikarbonat tedavisi sadece metabolik asidozu olan hastalarda, eşlik eden hiperfosfatemileri yok ise önerilmektedir (39). Allopurinol alacak hastalarda bikarbonat verilecekse, hiperfosfateminin olmadığından emin olunması, hiperfosfatemi gelişirse bikarbonatın kesilmesi önerilmektedir. TLS gelişme riski olan hastalarda nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların, yoğun içerikli IV kontrast maddelerin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi) veya anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı önerilmez. Yüksek riskli hastalara tam doz kemoterapi öncesinde sitoredüktif tedavi verilmesi TLS riskini azaltabilir (40).

Önleyici tedbirlere rağmen bir grup hastada TLS gelişebilir. TLS gelişen hastalar ideal olarak yoğun bakımda izlenmelidir. Bu hastalar monitörize edilmeli, yakın idrar çıkışı takibi ile yoğun intravenöz hidrasyon başlanmalıdır. Hidrasyon için kristaloid sıvılar tercih edilmelidir. Ancak idrar alkalizasyonu önerilmemektedir (39,40).

Bu hastalarda, hipourisemik ajan olarak öncelikle rasburikaz önerilmektedir. Allopurinol ürik asit oluşumunu önlemede etkin bir ajan olup, yükselmiş serum ürik asit düzeyini düşürmez. Bu nedenle, tedavide öncelikli önerilmemektedir. Ayrıca, antibiyotik ve kemoterapötikler de dahil olmak üzere birçok ilaç ile etkileşime girmektedir. Rasburikaz (rekombinant urat oksidaz) özellikle renal ve kardiyak hasarı olan hastalarda önerilmekte olup, ürik asit yıkımını sağlamaktadır. Dolayısıyla hızla serum ürik asit düzeyini düşürmektedir, bu da serum ürik asit düzeyine etki etmeyen allopurinole karşı ciddi üstünlük sağlamaktadır. Ancak rasburikaz G6PD eksikliği olanlarda hemolize yol açacağından kontraendikedir. Rasburikaz uygulanan hastalar methemoglobinemi açısından takip edilmelidir. Ayrıca, rasburikaz uygulanan hastalarda, ürik asit düzeyi ölçümü için kan alımı (ürik asit yıkımının devam etmemesi için) soğutulmuş tüplere yapılmalı, örnek buz üzerinde taşınmalı ve mümkünse dört saat içerisinde test çalışılmalıdır. Febuxostat ise rasburikazın olmadığı ya da kontraendike olduğu durumlarda, eğer allopurinol de tolere edilemiyorsa değerlendirilebilecek bir seçenektir.

Elektrolit bozuklukları yakın takip edilmeli, her dört-altı saatte değerler kontrol edilmelidir. Hastaların potasyum ve fosfor alımları kısıtlanmalı, potasyum ve fosfat bağlayıcı ajanlar açısından hastalar değerlendirilmelidir. Ciddi potasyum yüksekliklerinde kardiyak aritmileri önlemek amacıyla glukoz ve insülin, beta-agonistler, kalsiyum glukonat kullanılabilir. Rasburikazın kullanımının yaygınlaşması ile RRT ihtiyacı önemli ölçüde azalmış olsa da akut böbrek hasarı gelişmiş, medikal tedaviye tanı alnamayan ciddi elektrolit imbalansı (hiperpotasemi, hiperfosfatemiye bağlı hipokalsemi, kalsiyum-fosfor çarpımının $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ olması), derin metabolik asidoz, hipervolemi durumlarında RRT gerekecektir (39). TLS'de hızlı potasyum salınımı ve birikimi nedeniyle özellikle de idrar çıkışı düşüğe diyaliz eşikleri olarak daha düşük değerler esas alınabilir. Ürik asit nefropatisinin erken hemodiyalize yanıtı oldukça iyidir. TLS'ye bağlı böbrek hasarının tedavisinde SRRT uygulamaları da oldukça etkindir.

Hiperfosfatemik hastalarda kalsiyum tedavisi dokularda kalsiyum-fosfat birikimine yol açacağından, semptomatik olan hipokalsemik hastalarda tedavi mümkünse hiperfosfatemi düzeline kadar ertelenmeli, ciddi semptomları olan hastalar (tetani, kardiyak aritmi vb.) semptomları giderecek en düşük dozda kalsiyum ile tedavi edilmelidir. Asemptomatik hastalara ve hafif semptomu olan hastalara replasman yapılmamalıdır (35).

Nötropenik Ateş ve Sepsis

Kanser hastaları birçok farklı etken nedeniyle enfeksiyonlara yatkındırlar ve sepsis riskleri de daha yüksektir. Bu hasta grubunda sağlıklı kişilerde enfeksiyon yapma riski düşük olan mikro-organizmalar ölümcül enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Kanser hastalarında sepsis görülme riski diğer hasta popülasyonuna göre 10 kat daha fazladır (41). Bozulmuş immün sistem fonksiyonları yanı sıra yerleştirilen invaziv cihazlar, bozulmuş mukoza-cilt bariyer bütünlüğü, azalmış performans (mobilizasyon ve öksürük gücünde azalma, kişisel bakım ve hijyenin azalması, beslenme yetersizliği), kemik iliği tutulumu kanser hastalarında enfeksiyon riskini arttıran önemli faktörler arasındadır (42).

Kanser hastalarında hem doğal hem de edinsel immünite etkilenmiştir. Kemoterapötik ajanların önemli bir kısmı kemik iliği ve immün sistem üzerine yüksek düzeyde toksik etkiye sahiptir. Ayrıca, hematolojik kanserlerin seyrinde ve kök hücre nakilleri

sonrasında da immün sistemin birçok bileşeni önemli ölçüde etkilenmektedir. B hücre fonksiyonlarının bozulması sonrasında immünglobulin üretimi önemli ölçüde etkilenmektedir. Bunun dışında beslenme yetersizlikleri, hiperglisemi, hipoglisemi gibi metabolik durumlar, yoğun bakımda kullanılan bazı ilaçlar (örneğin; noradrenalin, dopamin), glukokortikoidler de immün fonksiyonları olumsuz etkileyen faktörler arasındadır. İmmün sistemde meydana gelen tüm bu etkilenim kanser hastalarında enfeksiyona yatkınlığı arttırmakta, sepsis ve septik şoka ilerleyişi kolaylaştırabilmektedir.

Nötropenik ateş bu hasta grubunda sık karşılaşılan ve artmış mortalite ile ilişkili bir durumdur. Nötropeni hafif (1000-1500 hücre/mm³ arası), orta (500-999 hücre/mm³ arası), ağır (100-499 hücre/mm³) ve derin (< 100 hücre/mm³) olarak sınıflandırılmaktadır. Nötropeniye bağlı enfeksiyonlar genellikle ağır veya derin nötropeni durumunda görülmektedir. Ancak 48 saat içerisinde ağır nötropeni gelişmesi beklenen orta düzeyde nötropenik hastalar ve yedi günden uzun süreyle orta düzeyde nötropenik hastalar da enfeksiyon açısından yüksek risk altındadırlar (43). Nötropenik ateş nötropeni olan hastalarda (bu amaçla nötropeni değeri genellikle < 500 hücre/mm³ olarak kabul edilmektedir) oral veya koltuk altı vücut sıcaklığının tek değer olarak $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi veya 60 dakika boyunca $\geq 38^{\circ}\text{C}$ seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Her nötropenik ateşi olan hastada hastane yatışı gerekmez. Hastane yatışı gerektirmeyen, düşük riskli nötropenik ateşi olan hastaların ayrılmasında MASCC skorlamasının kullanılması önerilmektedir (43). Nötropenik ateş gelişen hastalarda enfeksiyon nedenleri arasında pnömoni ilk sırada yer almaktadır (44). Ancak pulmoner infiltratları olan nötropenik hastalarda, solunumda ciddi kötüleşme olabileceğinden nötropeni düzeltmek için rutin olarak GCSF kullanımı önerilmemektedir (10,24,45). Öte yandan nötropenik kritik hastalarda yapılan çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde GCSF'in mortalite üzerine olumlu etkileri göstermiştir (24). GCSF seçilmiş kanser hastalarında, güncel kılavuzlar ışığında kullanılmalıdır (46).

Sepsis, bağışıklık sisteminin enfeksiyona karşı oluşturduğu yanıtta düzensizlik sonucu ortaya çıkan organ yetmezlikleri olarak tanımlanmaktadır (33). Her türlü enfeksiyon etkeni; virüsler, mantarlar ve parazitler de dahil olmak üzere, sepsise yol açabilir. Sepsis tanısı için enfeksiyon varlığında organ disfonksiyonunu tanımlamak ve takip etmek için SOFA skoru kullanılmaktadır (33). Ancak kanser hastala-

rında doğrudan kanserin etkisi ile veya kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak da organ yetmezlikleri gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Öte yandan, nötropenik hastalarda enfeksiyon bulguları silik olabilir, ateş yanıtı olmayabilir, odak saptanmasında sıkıntılar yaşanabilir. Bu nedenle kanser hastaları enfeksiyon varlığı açısından taranırken detaylı öykü alınması, dikkatli bir muayene ve titiz bir laboratuvar planlaması elzemdir.

Kanser hastalarında sepsis tedavisi planlanırken diğer hastalarda olduğu gibi sıvı resüsitasyonu ve dolaşımın korunması, mikrobiyolojik örneklerin alınarak en kısa zamanda, intravenöz yolla geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önemlidir, kanser hastaları için de öneriler benzer şekilde geçerlidir (33). Ancak diğer hastalardan farklı olarak bu hastalarda antibiyotik seçiminde farklı yaklaşımlar, GCSF kullanımını, IVIG uygulamaları ve granülosit infüzyonunun yeri tartışılabilir (33,45-49).

Sepsis yönetiminde antibiyotik tedavisi oldukça önemlidir. Sepsis veya septik şok tanısı konulan kanser hastalarında ampirik anti-psödomanal antibiyotik tedavisi başlanmalıdır, gram pozitiflere ve fungal etkenlere yönelik tedavilerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Antibiyotikler en az iki set kan kültürü ve diğer olası odaklardan örnekler sonra, intravenöz yolla, ilk bir saat içerisinde başlanmalıdır. Günümüzde, antibiyotik direncinin yaygınlığı nedeniyle, kanser hastalarının ampirik antibiyotik tedavisi başlanırken riskler açısından değerlendirilmeleri önerilir. Daha önce antibiyotik direnci olan mikroorganizmalara bağlı geçirilen enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı, hastane florası ve direnç profili, ileri yaş (> 65 yaş), eşlik eden kronik sistemik hastalıklar, kullanılan invaziv cihazlar, şok varlığı, beslenme yolu, geçirilen cerrahiler ampirik antibiyotik tedavi seçiminde önemlidir (33). Özellikle dirençli gram-negatif mikroorganizmaların çok görüldüğü merkezlerde sepsis varlığında başlanan ampirik tedaviye aminoglikozid grubu antibiyotik eklenmesinin, en azından kültürler sonuçlanana kadar, mortalite hızını düşürdüğü gözlenmiştir (50). Kritik hastalarda dirençli gram-negatif basilere tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin (beta-laktamlar, karbapenemler...) infüzyon şeklinde uygulanmasıdır (66). Mümkün olduğunda kritik hastalarda ilaç dağılım hacmindeki ve klirensteki değişiklikler nedeniyle antibiyotik düzeylerinin de görülerek tedavi planlanması önerilmektedir.

Nötropenik hastalarda, sepsis veya septik şokta rutin GCSF ya da GMCSF kullanımı önerilmemektedir (45). Kemoterapiye bağlı nötropeni için büyüme faktörü kullanımı ile nötrofillerin çıkış süresinin ve hastane yatış süresinin kıaldığını gösteren bir COCHRANE meta-analizi bulunmaktadır (46). Ancak 14 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bu analizde, febril nötropenisi olan hastalarda antibiyotikler yanı sıra büyüme faktörü kullanımının mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Hematopoetik büyüme faktörlerine bağlı nötropeniden çıkışlarda solunumsal durumda kötüleşme ve ARDS riski dikate alınmalıdır.

Güncel sepsis klavuzunda sepsis hastalarında rutin intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı önerilmemektedir (33). Patofizyolojik olarak ciddi enfeksiyon ya da sepsis seyrinde hipogamaglobulinemik hastalara IVIG verilmesi uygun gelse de hipogamaglobulinemik hastalarda septik şokta IVIG verilmesinin etkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları da çelişkili olup, bu hasta grubunda da septik şokta IVIG kullanımı tartışmalıdır (48,49). Öte yandan, ciddi hipogamaglobulinemisi olan multipl miyeloma hastalarında profilaktik olarak intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi ciddi enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, daha güçlü klinik çalışmalara ihtiyaç olsa da antikor eksikliği bilinen hastalarda IVIG ile tedavi önerilmektedir (45).

Granülosit infüzyonu da çelişkili sonuçlar bildirilmekle beraber, seçilmiş hastalarda enfeksiyonun tedavisi için uygulanabilecek bir tedavi yaklaşımı olarak tartışılmaktadır (47).

Öte yandan, kanser hastalarında sepsisi taklit edebilecek bazı sık görülen başka durumların da ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin; hemofagositik sendrom, sitokin salınımı sendromu (sitokin fırtınası), eozinofili ve sistemik sendromlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS) veya kapiller kaçış sendromu da benzer tablo ile ortaya çıkabilmektedir (10). Bu durumlara kanserin kendisi ya da tedavisinde kullanılan ilaçlar olduğu gibi araya giren enfeksiyonlar da yol açabilmektedir. Erken tanı için şüphe gerekir. Özellikle belirgin bir sepsis odağı olmayan hastalarda, sepsise yönelik ampirik tedavi planlanırken ayırıcı tanı için tam kan sayımı (sitopeni, eozinofili), ferritin, sIL2R, fibrinojen, trigliserid düzeyleri de görülmelidir. Tetikleyici nedenler araştırılmalı, neden ilaç ise hemen kesilmelidir.

Yoğun Bakım ve Kemoterapi Uygulamaları

Yoğun bakımıcının kanser tedavisi ile ilgili temel bilgiye sahip olması önemlidir. Kullanılan ilaçlara ve tedaviye bağlı bazı özellikli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bunların hızlı tanı ve tedavisi hastanın sağkalımı için önemlidir. Örneğin; akut promiyelositik lösemi (APL) tanısı ile izlenen hastalarda uygulanan all-trans retinoik aside (ATRA) ya bağlı olarak gelişebilen APL diferansiyasyon sendromu (ATRA sendromu) önlenebilir, erken tanınırsa tedavi edilebilir bir komplikasyondur. ATRA tedavisi ile ortaya çıkan ateş, dispne, akciğer infiltratları, plevral/perikardiyal effüzyon, hipotansiyon, ödem, hepatik ve renal yetmezlik tablosudur (40). Tablo başlangıcında steroid tedavisi başlanması ile ilerlemesi önlenebilir. Bu süreci atlatan hastalarda remisyon uzun sürelidir. Özellikle kemik iliği nakli sonrası gelişebilecek veno-okluziv hastalık (VOD), tedavisinin özellikli olması nedeniyle yine ayırıcı tanısının yapılması gereken önemli bir durumdur (51). Göreceli yeni bazı ajanların monoklonal/bispesifik antikor tedavileri, tirozin kinaz inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri ve kimerik antijen reseptör T hücre (CAR-T hücre) tedavilerinin kendilerine özel olası ciddi yan etkilerinin tanınması, her birinin spesifik tedavisi olması nedeniyle önemlidir. Kroschinsky ve ark. derlemedinde bunlar tartışılmıştır (52). Örneğin; immün kontrol noktası inhibitörleri ile otoimmün pnömonit kolit, hipofizit gibi ağır immün tablolar gelişebilmekte, steroid tedavisinin başlaması ile hızlıca düzelme sağlanmaktadır. CAR-T hücre tedavilerinde ise ateş ve çoklu organ disfonksiyonu ile seyredabilen sitokin salınım sendromu görülebilmektedir.

Öte yandan, solunum yollarına bası yapan yüksek gradeli lenfoma, hiperlökositoz (lökosit sayısının > 50.000-100.0000/mL olması) ve lökostaz, superior vena cava sendromu gibi özel durumlarda yoğun bakım yatışı sırasında kemoterapi, immünoterapi ya da radyoterapi uygulaması gerekebilir (10,40). Bu noktada bir hematolog ya da onkoloğun önerileri alınmalı, tedavi yakın gözlem altında uygulanmalıdır. Hasta olası komplikasyonlar ve kötüleşme açısından yakın takip edilmelidir. İlaçların hazırlanması ve uygulanması konusunda deneyimli bir ekipten destek alınmalı hem hazırlayan ekibin hem de çevrenin korunması için ilaçların korumalı kabinlerde hazırlanması gerektiği, atıkların tehlikeli atık olarak işlem görmesi gerektiği unutulmamalıdır. Komplike olgularda olanak varsa ve hastanın durumu uygunsa, hastanın izlendiği merkeze ya da tecrübeli bir merkeze yönlendirilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Olaechea Astigarraga PM, Álvarez Lerma F, Beato Zambrano C, et al; ENVIN-HELICS Study Group; List of supervisors and units participating in the ONCOENVIN study, ordered by number of patients contributed to the epidemiological study. *Epidemiology and prognosis of patients with a history of cancer admitted to intensive care. A multicenter observational study. Med Intensiva (Engl Ed)* 2021; 45:332-46.
2. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, et al. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:496-517.
3. Puxty K, McLoone P, Quasim T, et al. Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1078-85.
4. 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:e000018.
5. Nazer LH, Lopez-Olivo MA, Brown AR, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating geographical variation in outcomes of cancer patients treated in ICUs. *Crit Care Explor* 2022; 4: e0757.
6. Wallace SK, Rathi NK, Waller DK, et al. Two decades of ICU utilization and hospital outcomes in a comprehensive cancer center. *Crit Care Med*. 2016; 44:926-33. doi: 10.1097/CCM.0000000000001568.
7. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, 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: 1808-19.
8. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 2005; 33:1225-9.
9. Shoemaker LK, Estfan B, Induru R, Walsh TD. Symptom management: an important part of cancer care. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 25-34.
10. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, et al; Consensus of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), Austrian Society of Hematology and Oncology (OeGHO), German Society for Medical Intensive Care Medicine and Emergency Medicine (DGIIN), and Austrian Society of Medical and General Intensive Care and Emergency Medicine (ÖGIAM). Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol* 2018; 97:1271-82.
11. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35: 808-14
12. van Mourik N, Oomen JJ, van Vught LA, et al. The predictive value of the modified early warning score for admission to the intensive care unit in patients with a hematologic malignancy - A multicenter observational study. *Intensive Crit Care Nurs* 2023; 79: 103486.
13. Cooksley T, Kitlowski E, Haji-Michael P. Effectiveness of modified early warning score in predicting outcomes in oncology patients. *QJM* 2012; 105: 1083-8.
14. Lee JR, Jung YK, Kim HJ, et al. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO2/FiO2 score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. *Korean J Intern Med* 2020; 35: 1477-88.
15. Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, et al. Intensive Care in Hematologic-Oncologic Patients (iCHOP). Intensive care for cancer patients: An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. *Memo* 2016; 9: 39-44.
16. soares m, bozza fa, azevedo lc, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3315-24.
17. Lin AL, Avila EK. Neurologic emergencies in the patients with cancer. *J Intensive Care Med* 2017; 32: 99-115.
18. Stephens, RS. ICU complications of hematopoietic stem cell transplant, including graft vs host disease. In: Hyzy, R.C., McSparron, J (eds) *Evidence-Based Critical Care* Springer, Cham 2020.
19. Shippee BM, Bates JS, Richards KL. The role of screening and monitoring for bleomycin pulmonary toxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 308-12.
20. Madabhavi I, Modi G, Patel A, et al. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. *J Cancer Res Ther.* 2017; 13: 466-70.
21. Çalikuşu Z. Kanserde immünoterapi yan etkileri ve yönetimi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2019; 10: 142-7.
22. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 86-104.
23. Pramanik R, Kancharla H, Bakhshi S, et al. Engraftment Syndrome: A retrospective analysis of the experience at a tertiary care institute. *Clin Hematol Int* 2019; 1: 114-9.
24. Spring J, Munshi L. Hematology Emergencies in adults with critical illness: malignant hematology. *Chest* 2022; 162: 120-31.
25. Grassi F, Granata V, Fusco R, et al. Radiation recall pneumonitis: the open challenge in differential diagnosis of pneumonia induced by oncological treatments. *J Clin Med* 2023; 12: 1442.
26. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 399-406.
27. Gupta S, Gudsoorkar P, Jhaveri KD. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 1385-98.
28. Calças Marques R, Reis M, Pimenta G, et al. Severe acute kidney injury in hospitalized cancer patients: epidemiology and predictive model of renal replacement therapy and in-hospital mortality. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 561.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138.
30. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)* 2021; 231: e13479.
31. Lund A, Damholt MB, Wiis J, et al. Intracranial pressure during hemodialysis in patients with acute brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 493-9.
32. Husain-Syed F, Takeuchi T, Neyra JA, et al. Acute kidney injury in neurocritical care. *Crit Care* 2023; 27: 341.

33. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock* 2021. *Crit Care Med* 2021; 49: 1063-143.
34. Dalbhi SA, Alorf R, Alotaibi M, et al. *Sustained low efficiency dialysis is non-inferior to continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: A comparative meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100: e28118.
35. Spring J, Munshi L. *Oncologic emergencies: traditional and contemporary*. *Crit Care Clin* 2021; 37: 85-103.
36. Wilson FP, Berns JS. *Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances*. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 18-26.
37. Cairo MS, Bishop M. *Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification*. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
38. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. *TLS Expert Panel. 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: 578-86.
39. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. *Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review*. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-78.
40. Moors I, Pène F, Lengline É, Benoit D. *Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU*. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 559-68.
41. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. *Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance*. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 636547.
42. Seo SK, Liu C, Dadwal SS. *Infectious disease complications in patients with cancer*. *Crit Care Clin* 2021; 37: 69-84.
43. Stephens RS. *Neutropenic fever in the intensive care unit. oncologic critical care*. 2019: 1297-311.
44. Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, et al. *Sepsis-Associated outcomes in critically ill patients with malignancies*. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1185-92.
45. 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: 1051-69.
46. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. *Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD003039.
47. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. *Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection*. *Blood*. 2015; 126: 2153-61.
48. Fernandes PA, Russo FT, da Silva LAM, et al. *The role of IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in septic patients with hematological disease*. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2021; 15: 103-13.
49. Goto K, Yasuda N, Sato Y. *Effects of low-dose intravenous immunoglobulin as the adjunctive therapy in septic shock patients with and without hypogammaglobulinemia: a retrospective cohort study*. *Ann Palliat Med* 2022; 11: 2600-8.
50. Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. *Factors influencing mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 583-90.
51. Stephens, RS. *ICU Complications of hematopoietic stem cell transplant, including graft vs host disease*. In: Hyzy, R.C., McSparron, J. (eds) *Evidence-Based Critical Care*. Springer, Cham.
52. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al; *Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group*. *New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management*. *Crit Care* 2017; 21: 89.