

Biyolojik ajanların kullanımında hemşirenin sorumlulukları

Responsibilities of nurses in use of biologic agents

Çiçek FADİLOĞLU, Yasemin TOKEM, Hanife ÖZÇELİK

Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, İç Hastalıkları Hemşireliği

Biyolojik ajanlar son yıllarda başta onkoloji olmak üzere birçok klinik alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde her gün bu uygulamalara yeni biyolojik ajanlar eklenmektedir. Bu gelişen alanda biyolojik ajanların uygulanması ve biyolojik ajan alan hastanın yönetimi ile ilgili ekip içerisinde hemşirelere büyük sorumluluklar düşmektedir. Ancak, biyolojik ajanların uygulanması ve hasta yönetimi ile ilgili hemşirelerin ihtiyacı olan yayınlar ülkemizde sınırlı düzeyde bulunmaktadır. Bu yazıda, biyolojik ajanların kullanımında hemşirelerin sorumlulukları üzerinde duruldu.

Anahtar sözcükler: Antikorlar, monoklonal; biyolojik tedavi; hemşirenin rolü; hemşire değerlendirmesi; ilaç izlemi/yöntem/hemşirelik; intravenöz infüzyon; onkoloji hemşireliği/yöntemler.

Recently, biologic agents have been frequently used in various clinical settings, especially oncology units. Nowadays, new biologic agents have been joined to the implementation. There are major responsibilities of nurses within health care team related to use and patient management of biologic agents. However, in our country, there are limited literature that nurses require about management of patients received biologic therapy. In this review, we focused on responsibilities of nurses in use of biologic agents.

Key words: Antibodies, monoclonal; biological therapy; drug monitoring/methods/nursing; infusions, intravenous; nurse's role; nursing assessment; oncologic nursing/methods.

Biyoteknoloji “özel bir kullanıma yönelik olarak ürün veya işlemleri dönüştürmek veya meydana getirmek için biyolojik sistem ve canlı organizmaları veya türevlerini kullanan teknolojik uygulamalar” olarak tanımlanmaktadır.^[1,2] Biyoteknoloji ile elde edilen ürünler arasında biyolojik ajanlar dünya ilaç pazarının %20'sini oluşturmaktadır ve bu pazara her geçen gün yeni geliştirilen biyolojik ajanlar eklenmektedir. Bugünün ve geleceğin tıbbi gereksinimleri ve özellikle de dünyada tedavi edilemeyen bazı hastalıklar için biyolojik ajanların kullanımı umut verici gelişmeler olarak değerlendirilmektedir.^[3]

2000 yılında, sağlığı olumlu etkileyebilecek sonuçlar elde etmek için 325 ile 400 adet biyoteknolojik ilaç, ilaç pazarında yerini almıştır. *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından onaylı ortalama 155 adet biyoteknolojik ilaç ve aşından dünya genelinde 325 milyondan fazla insan yararlanmak-

tadır. Yine 370 adetten fazla biyoteknolojik ilaç ve aşı, günümüzde 200'den fazla hastalığın tedavisinde klinik alanda kullanılmaktadır.^[1,4]

2005 yılında, toplam 252 milyon dolar değerinde ilaç reçetelenmiş ve bunun 33 milyon dolarını biyolojik ilaçlar oluşturmuştur. Genel olarak reçete edilen ilaç oranı %5,4 artarken, bu artışın biyolojik ajanlarda %17 oranında olduğu belirtilmiştir. En çok satışı yapılan biyolojik ajanlar arasında ise, filgrastim (Neupogen), epoetin alfa (Epogen), ve interferon alfa-2b (Intron A) yer almakta olup, bu ilaçların her hasta için ortalama yıllık maliyetleri sırasıyla; 15,000, 10,000 ve 22,000 dolar arasında değişmektedir. 2006 yılında sadece eritropoetin için yapılan harcamanın yıllık 3 milyon dolar değerinde olduğu bildirilmiştir.^[5,6] Tablo 1'de klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılan FDA onaylı biyolojik ajanların listesi verilmiştir.

Biyoterapi, biyolojik yanıtı etkileme özelliğine sahip biyolojik kaynaklı ajanlar kullanılarak yapılan bir tedavi şeklidir. Geleneksel olarak biyoterapi immün sistemin yanıtını modifiye etmek için kullanılır. İmmün sistemin modülasyonu asıl amaç olmasına karşın, immünoterapi yerine biyoterapi terimi kullanılmaktadır. Biyolojik terapi aynı za-

manda, “biyolojik ajanlar”, “biyolojikler”, “biyolojik yanıt değiştirici terapi” olarak da adlandırılmaktadır.^[1,7]

İmmün Sistem ve Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanların immün sistem ile nasıl bir ilişki içerisinde olduğunu anlamak için, immün sistem fonksiyonlarının bilinmesi gerekmektedir.

Tablo 1

Klinik alanda kullanılan FDA onaylı biyolojik ajanlar

Kategori	Uygulama alanı
Sitokinler	
İnterferon	<p><i>Tip I interferon α</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Kronik hepatit C *Kronik miyeloid lösemi *AIDS ile ilgili Kaposi sarkomu *Melanom *Saçlı hücre lösemi <p><i>Tip I interferon β</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Kronik hepatit B *AIDS ile ilgili Kaposi sarkomu <p><i>Tip II interferon β</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Multipl skleroz <p><i>Tip II interferon γ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Kronik granüloamatöz hastalıklar
İnterlökinler	<p><i>İnterlökin 2 (Prolökin)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Metastatik melanom *Metastatik böbrek kanseri
Hematopoetik büyüme faktörleri	<p>- <i>G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor); NEUPOGEN</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Nonmyeloid malignitede kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu sonrası nötropeninin azaltılması <p>- <i>GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor); LEUKINE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Kemik iliği transplantasyonu sonrası kemik iliğinin yeniden yapılanması <p>- <i>EPO Eritropoetin alfa; ERITROPOETIN</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Kronik böbrek yetmezliğinde, Kanser, Kemoterapi ve HIV’de aneminin tedavisinde <p>- <i>IL - 11 (İnterlökin 11) NEUMEGA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Kemoterapi sonrası oluşan trombositopeninin tedavisi
Monoklonal antikorlar	<p>Grup taşımayan monoklonal antikorlar (unconjugated)</p> <p>Grup taşıyan monoklonal antikorlar (conjugated)</p>

İmmün sistem iki temel bölümden oluşmaktadır. Doğuştan gelen, nonspesifik immünite yabancı maddeler ve antijenlere karşı vücudun ilk savunma çizgisidir. Bu yapılar arasında deri, mukoz membranlar gibi engelleyici mekanizmalar yer alır. Eğer bu savunma hattı zayıflarsa, doğuştan gelen diğer immün sistem elemanları; kompleman, fagositoz, doğal öldürücü hücreler savunmanın ikinci hattını oluşturmaktadırlar. Adaptif, spesifik ya da kazanılmış immünite ise yabancı organizmaları tanımlama ve bir yanıt oluşturma yeteneğine sahip geliştirilebilir bir immünitedir. Adaptif immünitenin iki önemli kısmı vardır. Bunlar humoral ve hücrel immünitedir. Humoral immüniteden sorumlu B lenfositleri antijene spesifik antikor yapımı ve bu antikorum dolaşıma salınması ile görevlerini yerine getirirler. Hücrel immüniteden ise, T lenfositlerinin antijene yanıt oluşturma için sitokinler, doğal öldürücü hücreler, aktive makrofajlar, sitotoksik T lenfositlerin üretiminden sorumludur. Humoral ve hücrel immünite arasındaki major fark, hücrel immünite yanıtının antikor oluşturmaya değil, ancak antijene yanıt oluşturulmasında çeşitli sitokinlerin serbest bırakılması, antijene-spesifik sitotoksik lenfositlerin üretimi, doğal öldürücü hücreler ve makrofajların aktivasyonunu sağlamasıdır.^[8,9]

Biyolojik ajanlar arasında yer alan Hematopoetik Büyüme Faktörleri, özellikle onkoloji alanında kullanılan kemoterapi ve radyoterapi sonrası oluşan yan etkilerin azaltılması için kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu ajanlar onkoloji alanında destekleyici terapi olarak kullanılmaktadır. Ancak monoklonal antikorlar gibi bazı biyolojik ajanlar ise özellikle kanser hücresine doğrudan etki etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu hedeflenmiş ajanlar kanser hücresine etki ederek seçici ve normal dokulara daha az etkili bir tedavi şeklidir. Monoklonal antikorlar hedeflediği antikora özel etki gösterir. Ana etkisi kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ve/veya apoptoz (programlı hücre ölümü) uyarma yoluyla immün sistem aktivasyonudur.^[10,11]

Tarihsel Gelişim

Biyoterapi klinik alanda kullanılmaya başlamadan önce, ilk kez 1893 yılında New York'lu bir

cerrah olan William B. Coley metastatik sarkomalı bir hastasında streptokok enfeksiyonu gelişmesi ile kanser yapısında gerileme olduğunu fark etmesi ve bakteri toksinini izole ederek malignensili hastalara uygulaması biyoterapi açısından ilk umut verici girişimdir. Sonrasında *Bacille Calmette-Guérin*'in (BCG) immün yanıt değiştirici olarak kullanılması, 1957 yılında interferonun keşfi ve daha sonra 1975'de Georges Köhler ve Cesar Milstein adlı araştırmacıların monoklonal antikorları elde etmesi ile bilimde bir devrim olmuştur. 1980'li yıllarda rekombinant teknoloji ile immün yanıt değiştiricilerin elde edilmesi ile tüm dünyada biyoterapinin kullanılmasını yaygınlaştırmıştır.^[2,7]

Günümüzde biyoteknolojik olarak geliştirilen ürünlerin başında, aşılarda ve monoklonal antikorlar ilk sırayı almakta ve ürünlerin klinik kullanım alanları: kanser, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, AIDS/HIV enfeksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, diyabet, genetik hastalıklar, dermatolojik sorunlar şeklinde sıralanmaktadır.^[1,2,4]

Monoklonal antikorların yaygın olarak kullanıldığı iki alan arasında, onkoloji ilk sırada ve sonrasında ise immün sistem ile ilgili enflamatuvar hastalıklar (sepsis, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalıkları, psoriasis gibi deri hastalıkları, greft reddi gibi transplantasyon sonrası sorunlar, multip skleroz gibi nörolojik hastalıklar) gelmektedir.^[1,12-14]

Monoklonal Antikorların Onkoloji Alanında Kullanımı

Monoklonal antikorlar, antijenin belirli bir bölgesine spesifik olarak bağlanabilen tek tip immünglobulin yapısı gösteren moleküllerdir. Bilindiği gibi farklı kanser hücreleri birbirinden ve normal hücrelerden yüzey antijenlerine göre ayırılır. Monoklonal antikorların onkoloji alanında kullanılmasının amacı, tümör hücrelerinin yüzey antijenlerine karşı yanıt oluşturmaktır. Monoklonal antikorlar tümör hücrelerine spesifik hedef özgünlüğüne sahip olmaları ve hedef olmayan bölgelere bağlanmayan moleküller olmaları nedeniyle onkolojide tercih edilmektedirler.^[15,16]

Monoklonal antikolar tümorisidal etkilerini bağlandıkları reseptör üzerinden sinyalizasyon, antikora-bağlı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve komplemana bağlı sitotoksiste (CDC) yolu ile gösterirler. Monoklonal antikolar hücre yüzeyinde yer alan reseptörleri birbirleriyle bağlantılandırarak aktive edebilme yeteneğine sahiptirler. Bu yolla oluşan sinyalizasyon farklı nitelikte olabilir; örneğin, anti-CD 20 monoklonal antikoru apoptozisi indüklerken, (epidermal büyüme faktörü reseptörü) EGFR bağlayan antikora doğal ligandların bağlanmasını engelleyerek reseptör blokajına neden olur.^[11]

Monoklonal antikoların iki tipi vardır.

1. Grup taşımayan monoklonal antikolar (*unconjugated*): Herhangi bir kanser ile ilişkili olarak belirlenmiş kendine özgü bir antijene karşı geliştirilen bu monoklonal antikolar komplemana bağımlı sitotoksiste ve antikora bağımlı hücrel sitotoksiste aktive ederek direk tümör hücrelerinin ölümüne yol açar.

2. Grup taşıyan monoklonal antikolar (*conjugated*): Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ajan, toksin, radyoizotop, enzim gibi yapıların antikora bağlanarak, kanserli dokuların seçilmesi ile, kanserin erken teşhisi ve diğer normal dokulara daha az zarar verecek şekilde tedavi elde edilmesi sağlanmaktadır. Kanser hücrelerinde bulunan spesifik bir antijene karşı geliştirilmiş antikora radyoizotop bağlanmasıyla elde edilen bu ajanlar, belirli antijeni taşıyan kanser hücrelerinin bulunduğu her bölgenin radyasyona maruz kalmasını sağlamak ve böylece normal hücrelerin radyasyondan zarar görmesini engellemektedir.^[15,17]

Onkoloji alanında kullanılan FDA onaylı monoklonal antikolar, bu ajanların kullanıldığı kanser türleri, ajanların yan etkileri ve saklanması, hazırlanması, uygulanması ve hasta izlemi için dikkat edilecek hemşirelik girişimleri Tablo 2’de ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.^[10,13,14,16,18-21]

Biyoterapi Alan Hastanın Hemşirelik Yönetimi

Biyolojik ajanların klinik uygulamalarda kullanımının genişlemesi, birçok hastalığın temel immün sistem ile ilişkisinin belirlenmesi ve ilaç tek-

nolojisindeki gelişmelerin olması elbetteki hemşireleri yakından ilgilendirmektedir. Biyoterapi amaçlı kullanılan ajanların hastalara uygulanması ve bu ajanları kullanan hastaların yönetiminden birincil olarak hemşireler sorumludur. Biyoterapi alan hastanın yönetiminde hemşirenin sorumlulukları arasında, biyolojik ajanların uygulanması öncesi hastanın değerlendirilmesi, biyolojik ajanların saklanması, hazırlanması ve uygulanması, biyolojik ajanların uygulama esnasında ve sonrasında hastanın takibi olası yan etkilerin belirlenmesi ve minimize edilmesi açısından, hasta ve ailesinin biyoterapi ile ilgili eğitiminin sağlanması ve biyolojik ajanların temini ile ilgili sosyal güvenlik sistemleri ile kordinasyonu sağlama yer almaktadır.^[1,7]

1. Hastanın Değerlendirilmesi/ Tanılanması

Hemşire, öncelikle biyolojik ajanların başarılı bir şekilde uygulanması için tedavi öncesi hasta ile ilgili temel bilgileri hasta öyküsü olarak elde etmelidir.^[1,22] Hasta öyküsünde, hastanın tanısı, mevcut hastalıkları (nörolojik, kardiyak, pulmoner, karaciğer ve hematolojik hastalıkları, hipertansiyon, diyabet), kanama diyatezi, ciddi viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonları olup olmadığı saptanmalıdır. Bu şekilde biyoterapide hasta için risk oluşabilecek durumlar önceden belirlenmiş olur. Ayrıca hastanın alerji öyküsünün bilinmesi biyoterapide oldukça önemlidir. Hemşirelerin hastalarda olabilecek ilaç, yiyecek gibi alerji anamnezlerini dikkatli almaları ve bu konuda özel duyarlılık göstermeleri gerekmektedir. Aynı zamanda, hastanın kullandığı ilaçlar biyoterapinin etkisini azaltıp artırabilir, bu nedenle tedavi öncesi hastanın kullandığı ilaçların bilinmesi şarttır. Tüm bu verilerin yanında hastanın kilosu, vital bulguları, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, retikülosit sayısı, trombosit sayısı, protrombin zamanı, tromboplastin zamanı, tiroit paneli ve elektrolitleri içeren tam kan sayımının yapılması tedavi öncesi oldukça önem taşır. Özellikle tedavisinde TNF- α kullanılan hastalarda iyi bir tüberküloz öyküsü sorgulanması gerekmektedir. Bu amaçla hastada olası tüberküloz semptomları, aşı skarları, tüberkülin testi ve akciğer grafisi tedavi öncesinde değerlendirilmelidir.^[1,22]

Tablo 2
Onkoloji alanında kullanılan monoklonal antikorlar, yan etkileri ve uygulama öncesi-sonrası hemşirelik girişimleri

İlaç ismi	Etki mekanizması	Kullanıldığı kanser türü	Yan etkileri	Uygulama öncesi-sonrası hemşirelik girişimleri
Rituximab/Rituxan	<i>Chimeric anti-CD20</i> CD20 B hücrelerini hedef alır, apoptozu uyandır.	B hücreli Non-Hodgkin lenfoma	<i>Hafif-Orta</i> Ateş, titreme/katılık, bulantı, halsizlik, baş ağrısı, kaşıntı, döküntü, ürtiker, burun akıntısı, miyalji/atrialji <i>Ciddi</i> Bronkospazm, hipotansiyon, anjiyo-ödem, aritmi <i>Gecikmiş</i> Hafif lökopeni, hafif trombositopeni, hafif nötropeni, hafif anemi	-375 mg/m ² yavaş IV infüzyon şeklinde haftada bir kez, toplam 4 doz, -Kesinlikle IV puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır. -50 mg/saat şeklinde başlanır; tolere ediliyorsa 30 dakikada bir verilme hızı 50 mg/ saat artırılır (maksimum 400 mg/saat). -Sonraki infüzyona 100 mg/saat olarak başlanır ve 30 dakikada bir verilme hızı 100 mg/ saat artırılır (maksimum 400 mg/saat). -Reaksiyon meydana gelirse; infüzyon durdurulur ve semptomlar ilerlemeye devam ederse reaksiyon öncesi verilme hızı %50 azaltılarak yeniden başlanır.
Trastuzumab/Herceptin	Epidermal büyüme faktör reseptörü (HER-2) hedef alır. Humanized anti-HER 2 (tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir)	Metastatik meme kanseri	<i>İnfüzyonla ilişkili</i> Ateş, titreme, katılık, bulantı, kusma, baş ağrısı ve baş dönmesi, dispne, döküntü, hipotansiyon <i>Daha az görülen yan etkiler</i> Bulantı, kusma, ağrı (tümör bölgesinde), baş ağrısı, baş dönmesi, dispne, hipotansiyon, döküntü, diyare, özellikle yaşlı ve dokütorubucun ve siklofosfamid ile birlikte trastuzumab alan hastalarda kardiyotoksikite meydana gelebilir; hepatik ve renal toksisite	-Premedikasyon önerilmemektedir. -Daima infüzyon şeklinde uygulanmalı, kesinlikle IV puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır. -Dozu: 4 mg/kg vücut ağırlığına göre 2 mg/kg haftalık doz şeklindedir. -İlk infüzyon 90 dakikada, sonraki infüzyonları 30 dakikada uygulanır. -Kardiyak değerlendirme tedavi öncesi yapılmalı ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır (özellikle sol ventrikül fonksiyonlarının Herceptin uygulaması öncesinde gözden geçirilmesi önerilmektedir.) -Flakonları (+2) – (+8) °C'de buzdolabında saklanmalı, -Steril enjeksiyonluk su ile hazırlanan Herceptin solüsyonu (+2) – (+8) °C'de saklandığında 48 saat süreyle dayanıklıdır. 48 saat içinde kullanılmayan solüsyonlar atılmalıdır.
Bevacizumab/Avastin	Vasküler endotelial büyüme faktörü'nü (VEGF) hedef alır, anjiyogenezi önler.	Metastatik kolon ya da rektum kanserinin ilk seçenek tedavisi için 5-FU ile kombine kullanım	Hemoraji, hipertansiyon, proteinüri, konjestif kalp yetmezliği, ishal, halsizlik, lökopeni, tromboembolizm, hiponatremi	-5 mg/kg, IV infüzyon olarak uygulanır. -Ajan 100 ml %0.9 sodyum klorür içinde dilüe edilmelidir. -Solüsyon çalkalanmamalı ve dondurulmamalıdır. -Dekstroz solüsyonları ile birlikte dilüe edilmemeli ve infüzyon edilmemelidir. -Başlangıç dozu 90 dakikada verilmelidir, tolere ediyorsa ikinci tedavi 60 dakikada uygulanabilir. 60 dakikalık infüzyon tolere edildi ise; bir sonraki ilaç infüzyonu 30 dakikada uygulanabilir.

Tablo 2 devamı

İlaç ismi	Etki mekanizması	Kullanıldığı kanser türü	Yan etkileri	Uygulama öncesi-somrası-gemşirelik girişimleri
Alentuzumab/Campath	CD52 antikoruna bağlanır <i>Humanized Anti-CD52</i>	B hücreli kronik lenfositik lösemi	Trombositopeni, anemi, nötropeni, hipotansiyon, ateş, yorgunluk, döküntü, ürtiker, bulantı, kusma, ishal, katılık dispne	-30 mg tek doz ya da haftalık 90 mg kümülatif dozun üzerinde uygulanmamalıdır. -İki saatlik infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. -Kesinlikle IV puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır. -Hazırlandıktan sonra 8 saat içerisinde kullanılmalıdır. -Buzdolabında saklanmalı ancak solüsyon dondurulmamalıdır. -Asetaminofen ve diphenhydramine ile premedikasyon uygulanır. -İnfüzyonla ilişkili reaksiyonları azaltmak ve anti-Pneumostis Karini ve anti-Herpes profilaksisi sağlamak için premedikasyon önerilir.
Cetuximab/Erbitux	Chimeric antiepidermal büyüme faktör reseptörü	Metastatik kolorektal karsinom	<i>İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar</i> Bronkospazm, ürtiker, hipotansiyon, ses kısıklığı, pulmoner toksisite, döküntü, ciltte kuruluk ve çatlak, ateş <i>Diğer yan etkiler</i> İshal, halsizlik, güçsüzlük, bulantı, kusma, anoreksi, lökopeni, akne benzeri döküntü	-Cetuximab 400 mg/m ² ilk infüzyon 120 dakikanın üzerinde daha sonra 250 mg/m ² şeklinde olmalıdır. (haftalık, 60 dakikanın üzerinde IV infüzyon yapılmamalıdır). -Güneş ışınlarına manuziyeti sınırlaması ve koruyucu faktörü ürünler kullanması yönünde bilgilendirme yapılmalıdır. -Antihistaminikler ile premedikasyon uygulanır. -0.22 mikronluk filtrelere setler ile uygulama yapılmalıdır. -İnfüzyon sonrası set SF ile yıkamalıdır. -Buzdolabında saklanmalı, kesinlikle dondurulmamalı; -Çalkalanmamalıdır. -Dilüe edilmemelidir. -Kullanılmayan ilaç buzdolabında 12 saat, oda ısısında 8 saat bekletilebilir.
Gemtuzumab/Mylotarg	CD33 antijeni; Calicheamicin (antibiyotik) ile konjüge <i>Humanized Anti-CD33</i>	Akut miyeloid lösemi	Nötropenik trombositopeni, ateş, titreme, VOD (Assit, kilo artışı, bülentibinlerde yükselme)	-5 mg/ık solüsyon 5 ml enjektörünlülük su ile dilüe edilmelidir (1 mg/ml şeklinde). -Hazırlanan solüsyon 8 saat buzdolabında saklanabilir. -100 ml (%0,9 NaCl ve normal salin ile) IV infüzyon olarak yapılır. -IV infüzyon 2 saatte tamamlanmalıdır. -IV solüsyon hazırlanırken, solüsyon ışığa duyarlı olduğundan set ışıktan korunmalıdır. -1.2 mikron filtre ile IV infüzyon yapılmalıdır. -İlaç IV puşe ya da IV bolus verilmemelidir.

Tablo 2 devamı

İlaç ismi	Etki mekanizması	Kullanıldığı kanser türü	Yan etkileri	Uygulama öncesi-sonrası gemşirelik girişimleri
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin	CD20 antijen; Y-90 ile konjuge Murine anti-CD20 - Yttrium 90	Relaps ve refrakter non-Hodgkin lenfoma	Hematolojik reaksiyonlar, enfeksiyöz olaylar ve ikincil maligniteler görülebilir. Asteni, iürperme, ateş, baş ağrısı, soğuk algınlığı, boğaz iritasyonu, abdominal ağrı, sırt ağrısı, bulantı, kusma, diyare, anoreksi, trombositopeni, anemi, lökositopeni, granülositopeni, ekimoz, artralji, baş dönmesi, öksürtük artışı, dispne, kaşıntı görülebilir.	-Radyofarmasötik hazırlamak için soğuk kit (Ibritumomab tiuksetan). -Zevalin 4 flakonlu kit olarak sunulmaktadır. -Genel öneriler: [90Y] ile işaretleilmiş Zevalin, sadece radyonükleitlerin kullanımını ve manipülasyonuna izin veren lisanslı personel tarafından hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. -Hazırlanması, kullanılması, taşınması, depolanması ve imha edilmesi yerel resmi organizasyonların kurallarına ve/veya uygun lisanslarına tabidir.
Tositumomab/Bexxar	CD20 B hücrelerini hedef alır; Iodine I 131 ile konjuge Murine anti-CD20 - Iodine I31	B-hücreli non-Hodgkin lenfoma	Mukozit, bulantı, enfeksiyon, VOD, artmış TSH konsantrasyonu, ateş, hipotansiyon, kaşıntı	-Etki mekanizması Antijen bağımlı sitotoksiste, kompleman bağımlı sitotoksiste ve apoptozistir. -Radyoizotop konjuge monoklonal antikor olduğu için hazırlanması, kullanılması, taşınması, depolanması ve imha edilmesi endüstriyel radyasyon rehberlerine göre ve yerel resmi organizasyonların kurallarına tabidir.
Radyoizotop konjuge monoklonal antikor				

2. Biyolojik Ajanların Saklanması, Hazırlanması ve Uygulanması

Hemşireler biyolojik ajanların hazırlanması, uygulaması ve yönetiminden birincil olarak sorumludurlar. Biyolojik ajanlar genellikle protein içeren preparatlar olduğu için hazırlanmasında ve saklanmasında özellikle üretici firma önerilerini dikkate alan bir prosedür oluşturulmalıdır.^[1] Hemşireler bir ilacı uygulamadan önce ilacın normal dozu, yan etkileri, koruyucu önlemleri ve önerilen maksimum konsantrasyonu bilmek durumundadırlar.^[22,23] Biyolojik ajanlar protein içeriğine sahip oldukları için ısı ve sıcaklıktan korunmalı, buzdolabında saklanmalı ve hazırlanmasında asla çalkalanmamalıdır.

Günümüzde biyolojik ajanların hazırlanması ve yönetimi için yurt dışında da sağlık çalışanlarının kullanabileceği “Mesleki Güvenlik ve Sağlık Yönetimi” (*Occupational Safety and Health Administration*) gibi standart bir rehber bulunmaktadır. Ancak, bazı biyolojik ajanlar, monoklonal antikorlar normalde hazırlayan için ekstra bir tehlike oluşturmaz, fakat monoklonal antikor kemoterapötik bir ilaç ya da radyoaktif bir grup taşıyorsa (*conjugated*) o zaman hazırlamada kemoterapi ve radyoterapi hazırlama protokollerinin kullanılması önerilmektedir.^[1,7]

Biyolojik ajanlar genellikle intravenöz ve subkutan (SK) şeklinde uygulamaktadırlar. Uygulama öncesi en uygun damar, venöz girişim için tercih edilmelidir. İnfüzyon sırasında hastanın aldığı doz, volüm ve sıklık takip edilmelidir. Eğer ajan SK olarak uygulanacaksa haftalık ya da iki haftalık uygulamalar şeklinde hemşire ya da hasta tarafından uygulanmalıdır. Hastalar kendi kendilerine SK uygulamalar yapabilmeleri için, ilaç hazırlama, saklama ve enjeksiyonu bir rotasyon şeklinde uygulamaları konusunda eğitilmelidirler. Ayrıca hastalar yaptıkları uygulamaların kayıtlarını tutma konusunda da bilgilendirilmelidirler.^[1,22]

3. Hasta İzlemi

Biyolojik ajanların infüzyonu sırasında oluşabilecek yan etkiler açısından hastalar yakından izlenmelidir. İnfüzyon öncesinde, sırasında ve sonrasında her 15-30 dakika bir hastanın vital bulgu-

ları alınmalıdır. Biyolojik ajanların infüzyonu sırasında farklı düzeylerde allerjik reaksiyonlar olabilir.^[1,7,21] Sıklıkla baş ağrısı, göğüs ağrısı, terleme, kızarıklık, burun akıntısı ve hipotansiyon şeklinde ortaya çıkar. Oluşan akut enfeksiyon reaksiyonları ise, genellikle infüzyonu yavaşlatma, durdurma ve antihistaminikler, adrenalin, kortikosteroidlerin kullanımı ile kontrol edilebilmektedir. Biyolojik ajanların uygulamasında oluşan reaksiyonlar genelde ilk infüzyonda gerçekleşmektedir. Bu yüzden ilk infüzyon öncesi, her zaman reaksiyonların gelişimini önleyememekle birlikte, profilaksi için antihistaminikler ve asetaminofen verilmesi uygun olmaktadır.^[1] Biyolojik ajanların geç reaksiyonları arasında ise, artralji, miyalji, yüksek ateş, ürtiker, yorgunluk, gastrointestinal sistem semptomları yer almaktadır.^[7,21] Aynı zamanda hastaların immün sistemin aktif hale gelmesiyle alt solunum sistemi ve üriner sistem enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonların gelişme riski artmaktadır.^[1,21] Hemşireler biyoterapi alan hastaları bu konuda bilgilendirmeli ve semptomlar oluştuğunda ise uygun hemşirelik girişimleri ile bakımı yönlendirmeli ve gerektiğinde tıbbi bakım için hekime bilgi vermelidir.^[7,21] Bunun için de, hemşireler gerekli tedavi protokollerini ve ihtiyaç duyulacak ekipmanları bilmek durumundadırlar.^[1,22]

4. Hasta Eğitimi

Biyoterapi alan hastanın eğitimine öncelikle tedavinin amacı, tedavi programı, olası yan etkileri ve maliyeti konusunda mutlaka bilgi verilmelidir. Oluşabilecek yan etkilerin önlenmesi yada en aza indirilmesi için hastanın eğitilmesi gerekmektedir.^[22,23]

Hasta eğitiminde, hemşire ve diğer tüm sağlık profesyonelleri için önemli olan konulardan biri, hastaya doğru bilgi verilmesidir. Onaylanmamış yeni tedaviler ve günümüzde yürütülen tedaviler ile ilgili gazetelerde, televizyonda ve internette yayınlanan bir çok haber hastalar için bir çok soru oluşturabilecek durumdadır. Hemşirenin sorumluluğu; tedaviye ilişkin uygun ve doğru cevaplar oluşturabilecek bilgi ve eğitim materyalini hastaya sağlamaktır.^[1]

Hasta eğitimin diğer önemli bir basamağını, bi-

yolojik ajanların uygulamaları ve yan etkileri oluşturmaktadır. Özellikle biyolojik ajan SK uygulanacaksa, hastanın kendi kendine bu uygulamayı yapabilmesi için eğitim alması gerekmektedir. SK uygulamalar için hasta eğitiminde, biyolojik ajanların evde saklanması, nasıl bir uygulama yapacağı, uygulama kayıtlarını nasıl tutacağı konularını içermektedir. Biyolojik ajanlar evde buzdolabında saklanmalı, seyahat halinde ise buzdolabında saklanmalı veya buzdolablarında taşınmalıdır. Hastalar SK uygulamayı yaparken bir rotasyon planı uygulamalıdır. Uygulamanın yan etkileri olan lokal kızarıklık, ısı artışı ve şişlik gibi durumlar kayıt edilmelidir. Evde SK uygulamalar için gereken ekipmanlar ve olası sorunlar konusunda hemşireler gerektiğinde hastalara telefonla danışmanlık sağlamalıdır.^[22]

5. İlaçların Ekonomik Yönü ve Geri Ödeme Konuları

Biyolojik ajanların klinik uygulamalarda kullanılmasının maliyeti oldukça yüksektir. Önceden biyolojik ajanlar daha az görülen hastalıklarda uygulanırken, günümüzde kanser, otoimmün hastalıklar ve HIV/AIDS gibi daha sık görülen kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Yurt dışında bu hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanların ödemesi bazı sigorta şirketleri tarafından karşılanmaktadır. Ama hala tedavide kullanılan biyolojik ajanların ödemeleri konusunda standart bir geri ödeme sistemi bulunmamaktadır. Hemşireler biyoterapi alan hastalara sosyal güvenlik sistemi ile ilgili sorunlarına danışmanlık sağlamalı ve hastaları uygun şekilde yönlendirmelidir.^[1,5-7]

Sonuç

Gelecekte biyoterapi alanında yeni gelişmeler olmaya devam edecek ve birçok biyolojik ajan farklı hastalıkların tedavisinde kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlanacaktır. Hemşireler olarak biyoterapi alanındaki gelişmeleri takip etmek, sorumluluklarımızı belirlemek durumundayız. Gerek hastalarımız gerekse meslektaşlarımızı biyoterapi ile ilgili bilgilendirmesi, danışmanlık sağlaması ve biyolojik ajanların belirli bir standartta uygulanması amacıyla rehberler geliştirmek için biyoterapi alanındaki gelişmeler yakından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Vizcarra C, Belcher D. Management of the patient receiving parenteral biologic therapy. *J Infus Nurs* 2006;29(2):63-71.
2. Uluslararası Rekabet Stratejileri Türkiye’de Biyoteknoloji İşbirlikleri; TÜSİAD Rekabet Stratejileri Dizisi; İstanbul: 9 Haziran 2006.
3. Vanhemelrijck J. Impact of Biotechnology and health care Biotech. *EuropaBio*; 2006.
4. Biotechnology Industry Organisation, 2003. Erişim adresi: www.bioindustry.org Erişim tarihi: 10.12.2006.
5. Blackstone EA, Fuhr JP. Generic biopharmaceutical drugs: an economic and policy analysis. *Biotechnology Health Care* 2007;43-8.
6. Baker T. The 5 stages of biotechnology management. *Biotechnology Health Care* 2005;45- 50.
7. Battiato LA, Wheeler VS. Biotherapy. In: Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M, editors. *Cancer nursing principles and practice*. 5th ed. Boston: 2000. p. 543-69.
8. Demir G, Tümör immunolojisi ve kanser aşları. *Solunum* 2003;5:173-9.
9. Özyurt E. Dentirik hücreler ve immünoterapi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2006;16(1):28-30.
10. Zengin H. “Moleküler Hedeflenmiş Tedaviler” 2007. Erişim adresi: www.onkohem.org. Erişim tarihi: 01.02.2008.
11. Demirelli HF. Hedefe yönelik kanser tedavisi ve monoklonal antikorlar. *Ankem Derg* 2005;19(Ek 2):123-5.
12. Reichert MJ, Rosensweig JC, Faden LB, Dewitz MC. Monoclonal antibodies successes in the clinic. *Nature Biotechnology* 2005;23(9):1073-8.
13. Cowden J, Parker SK. Monoclonal antibodies: production, uses and side effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):553-5.
14. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv18-23.
15. Sunguroğlu A, Gümüş G. Monoklonal antikorlar ve kanser tedavisi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2001;26(3):11-8.
16. Schmidt KV, Wood BA. Trends in cancer therapy: role of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(3):169-79.
17. Marrs J. The use of monoclonal antibodies in oncology. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8(3):311-3, 315.
18. Çakıroğlu M. Onkoloji hemşireliğinde monoklonal antikor uygulamaları. XIII.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Hemşirelik Programı 2004:176-8.
19. Altundağ K, Arun B. 41. Amerikan Klinik Kanser Cemiyeti (ASCO) 2005 Toplantısından İzlenimler; Meme Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Trastuzumab. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2005;2(15):104-8.
20. Ragez J, Biological therapies for breast cancer. *Discourse* 2006;5(1):6-9.
21. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61(8):912-20.
22. Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis; Guidance for Rheumatology Practitioners, Royal College of Nursing Rheumatology Biologics Working Party, London, 2003. Erişim adresi: www.rcn.org.uk/publications/pdf/inflammatory-arthritis.pdf, Erişim tarihi: 29.06.2007.
23. Guidelines for the administration of medicines. Nursing & Midwifery Council, 2004. Erişim Adresi: www.nmc-uk.org/aFrameDisplay.aspx?DocumentID=221. Erişim tarihi: 29.06.2007.