



# Tümör lizis sendromu; tanı, izlem ve tedavide yeni yaklaşımlar

## *Tumour lysis syndrome; new approaches at diagnose, follow up and treatment*

**Tiraje Celkan, Gülen Tüysüz**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

Tümör lizis sendromu, tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur. Bu metabolik anormallikler ani yıkılan tümör hücrelerinden hücre içi iyon, nükleik asit, protein ve metabolitlerinin hücre dışı sıvıya sızması sonucunda oluşur. Bu hızlı salınan metabolitler vücudun normal hemostatik mekanizmasını bozarak üremi, hiperürisemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemiye neden olabilir. Tümör lizis sendromunda sıkça görülen hipokalsemi ise hiperfosfatemiye ikincil olarak ortaya çıkar. Tümör lizis sendromu, genellikle kemoterapinin başlanmasından sonra görülse de nadiren hızlı büyüyen tümörlerde, malin hücrelerin kendiliğinden yıkımı sonucunda tedaviden önce de ortaya çıkabilir. Çoğalma hızı fazla, tümör yükü yüksek olan Burkitt lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi gibi malinitede tümör lizis sendromu görülme ihtimali daha yüksektir. Tümör lizis sendromu gelişmesini önlemek ve tedavinin esasını, yoğun hidrasyon, yeterli diürez, allopürinol ve/veya rasburikaz tedavisi ile hiperüriseminin kontrolü, serum elektrolitlerinin düzenlenmesi ve lüzum halinde diyaliz tedavisi oluşturur. Gerekli önlemler alınmaz veya oluşan klinik tablo tedavi edilmez ise metabolik anormallikler, kanser hastalarında, böbrek yetersizliği, kardiyak aritmi, nörolojik komplikasyon ve muhtemel ani ölüme neden olabilir. Daha öncelerde her hastada uygulanan idrarın alkalizasyonu ise son yıllarda pek önerilmemektedir ve bu konu halen tartışmaya açıktır. Bu yazıda, tümör lizis sendromu ve tedavisi sırasında değişen yaklaşımlar ve yeniliklerden bahsedilecektir. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 188-94*)

**Anahtar sözcükler:** Allopürinol, rasburikaz, tümör lizis sendromu

### Summary

Tumor lysis syndrome is a clinical situation which occurs with the lysis of malignant cells and causes metabolic abnormalities that threatens life. These metabolic abnormalities are caused by the release of intracellular ions, nucleic acids, proteins and their metabolites from the instant degraded tumor cells. These fast released metabolites can blemish the body's normal homeostatic mechanism and cause uraemia, hyperuricaemia, hyperkalaemia and hyperphosphataemia. Hypocalcaemia, which is commonly seen in tumor lysis syndrome is secondary to hyperphosphataemia. Generally, tumor lysis syndrome occurs after the initiation of chemotherapy but rarely it is observed in fast growing tumors before the treatment duty to spontaneous lysis of malignant cells. There is a high incidence of tumor lysis syndrome in tumors with high proliferative rates and tumor burden like Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. The principle of tumor lysis syndrome, prophylaxis/treatment includes vigorous hydration, adequate diuresis, control of hyperuricemia with rasburicase or allopurinol, regulation of serum electrolytes and dialysis should be the treatment options. If the necessary measures are not taken or the clinical situation is not treated properly, metabolic abnormalities can cause renal insufficiency, cardiac arrhythmia, neurologic complications and probably sudden death in patients with cancer. Alkalinisation of urine was applied to all patients previously, but it is not any longer recommended, and this issue is still open to debate. In this paper, new approaches and innovations in the treatment of tumor lysis syndrome are discussed. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 188-94*)

**Key words:** Allopurinole, rasburicase, tumour lysis syndrome

## Giriş

### Yaygınlık

Tümör lizis sendromu (TLS) yaygınlığı son derece değişkendir ve hastalıkla bağlantılıdır (Tablo 1). Daha çok yüksek tümör yükü olan, hücre yıkımı fazla, kemoterapotiklere duyarlı, lökosit sayısı yüksek akut lösemilerde ve Burkitt tipi Hodgkin dışı lenfomalarda görülür. Buna rağmen düşük risk grubundaki diğer olgularda da TLS beklenmedik şekilde ortaya çıkabilir. Bu yüzden özellikle tedavi başladıktan sonraki ilk bir haftada tüm kanser hastalarının izleminde tetikte olunmalıdır (1-3). Doğru bir şekilde TLS tanısı koyulup tedavi edilmezse olguların %20-50'si ölümlü sonuçlanabilir (4).

### Patofizyoloji

Malin hematoloji ve onkoloji hastalarında, sitotoksik kemoterapotik ilaçlar ile tedaviye başlanmasından sonra ciddi metabolik bozukluklar görülmeye başlanmıştır (5-8). Başta lenfoma ve lösemi hastalarında saptanan bu metabolik anormallikler TLS olarak bilinir. Tümör lizis sendromu, tedaviden önce kendiliğinden ortaya çıkabilse de genellikle sitotoksik ilaç tedavisinin başlanmasından sonra görülür. Yüksek çoğalma hızı olan, tümör yükü büyük kanserler ve sitotoksik ilaçlara hassas olan tümörlerde tedavinin başlanması, hücre içi anyon ve katyonların hızlı salınımı, protein ve nükleik asitlerin metabolik ürünlerinin dolaşıma katılmasına neden olur (9). Fosfor yükü yüksek malin hücrelerin hızlı yıkılması sonucunda hiperfosfatemi (1), tümör hücrelerinden salınan yüksek potasyum seviyelerinin böbrek tarafından temizlenememesi sonucunda ise hiperkalemi oluşur (8). Hiperfosfatemiye ikincil olarak böbrekte kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucunda hipokalsemi oluşur (10). Tümör lizis sendromunun bir diğer bulgusu da üremidir (7). Üremi birçok mekanizmaya bağlı ortaya çıkabilir. En sık neden hiperürisemi sonucu böbrek tübüllerinde çökelen ürik asit kristalleridir. Diğer mekanizmalar ise; kalsiyum-fosfat depolanması, böbreğin tümör enfiltrasyonu, tümörle ilişkili tıkaçıcı üropati, ilaçla ilişkili nefrotoksisite ve/veya akut sepsisdir (5,11).

### Klinik

Tümör lizis sendromu klinikte kendini, mide bulantısı, halsizlik, kusma, ödem, kardiyak aritmi, konvülsiyon, sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetersizliği, tetani, senkop, kas krampları ve ani ölümlü gösterebilir. Klinik bulgular sitotoksik kemoterapiye başlanmadan önce görülebilse de genellikle tedavi başladıktan 12-72 saat sonra ortaya çıkar. Tedavinin esasını riskli hastaları tanı anında belirlemek ve önleyici veya tedavi edici önlemleri hemen almak oluşturur.

### Tümör lizis sendromunda laboratuvar

#### Hiperfosfatemi

Hiperfosfatemi, çocuklarda 6,5 mg/dL erişkinde 4,7 mg/dL'nin üzerinde fosfor değerlerinin saptanmasıdır.

Malin hücrelerin parçalanması ve hücre içi fosfatın hızlıca perifere salınması sonucunda oluşur. Tümör lizis sendromu sırasında aşırı derecede endojen fosfor yükü vardır çünkü lenfoblastlar, olgun lenfositler ile kıyaslandığında dört kat daha fazla oranda inorganik fosfor yükü taşırlar (9). Başta böbrek, tübüler fosfor rearsorpsiyonunu azaltarak ve idrardan fosfor salınımını artırarak bu durumu dengeler. Fakat tübüler transport mekanizması doyumluğa ulaştıktan sonra hiperfosfatemi ortaya çıkar. Yüksek düzeydeki fosfat, kalsiyum ile kompleks oluşturup tübül lümeni ve böbrek interstisyumunda çökeliş akut böbrek yetersizliğine neden olabilir (10). Tümör tedavisinin diğer komplikasyonu ve ürik asit çökmesi sonucu ortaya çıkan akut böbrek yetersizliği de bu durumu artırır.

Ciddi hiperfosfatemi, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve konvülsiyon ile seyredebilir. Daha da önemlisi hiperfosfatemi, kalsiyum-fosfor çarpımı 70'i geçtiği zaman kalsiyum-fosfat birikiminin böbrekte ve diğer dokularda çökmesine neden olup hipokalsemi, metastatik kalsifikasyon, böbrekte kalsifikasyon, nefrokalsinozis, nefrolitiyazis ve ek olarak akut tıkaçıcı üropatiye neden olabilir (5-7,11,12)

Fosfor seviyesinin 6,5 mg/dL'nin üzerinde olması medikal tedaviyi gerektirir. Tedaviye, damardan sıvılardan fosforun çıkarılması, alüminyum hidroksit gibi fosfor bağlayan ilaçların ağızdan veya nazogastrik sonda ile altı saatte bir 15 mL (50-150 mg/kg/gün) verilmesi ile başlanır. Hiperfosfatemisi olan hastalara klinik olarak tetani saptanmadığı sürece damardan kalsiyum verilmemelidir. Hiperfosfateminin ciddi olduğu ağızdan fosfor bağlayan ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda daha yoğun tedavilere gereksinim duyulabilir. Kesintisiz periton diyalizi, hemodiyaliz ve kesintisiz venövenöz hemofiltrasyon (CVVH) akut TLS olan hiperfosfatemik hastalarda başarılı şekilde fosfor düzeyinin düşürülmesini sağlamıştır (13). Fosforun atılmasında hemodiyaliz, CVVH ile kıyasla çok daha başarılıdır (13).

#### Hipokalsemi

Hipokalsemi, TLS sırasında hiperfosfatemiye bağlı olarak kalsiyum-fosfat kompleksinin dokuda çökmesi sonucunda gelişir. Serum kalsiyum değerinin 8,4 mg/dL'nin altında olması veya iyonize kalsiyum seviyesinin normal sınırın altında olması ile tanı konulur. Ciddi hipokalsemi TLS'nin en önemli komplikasyonlarından biridir ve kas ile ilgili, kardiyovasküler ve/veya nörolojik belirtilerle birlikte olabilir. Kas krampları, spazm, parestezi ve tetani kas ile ilgili bulgular iken ventriküler aritmi, kalp bloğu, hipotansiyon kardiyak bulgular, halüsinasyon, deliryum, konfüzyon ve konvülsiyon ise nörolojik bulgulardır. Ciddi nörolojik ve/ya kardiyak komplikasyonlar kalp yetersizliği, koma ve nadiren ölüme neden olabilir.

Bulgu vermeyen hastalarda, özellikle de hiperfosfateminin olduğu dönemde, metastatik kalsifikasyon ihtimali yüksek olduğundan hipokalsemiyi düzeltici tedavi

önerilmez. Hipokalsemi TLS'nin düzelmesi ile genellikle kendiliğinden düzelir (5,14). Bulgusu olan hastalarda, her ne kadar bu uygulama kalsiyum-fosfor çökmesine ve tıkaçıcı üropati gelişmesine neden olabilese de, damardan kalsiyum glükonat (50-100 mg/kg/IV/doz) klinik belirtiyi düzeltmek için kullanılabilir.

### Hiperkalemi

Hiperkalemi, serum potasyum seviyesinin 6,0 mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Hiperkalemi, yıkılan tümör hücrelerinden aşırı potasyum salınımına olarak ortaya çıkar. Böbrek yetersizliği oluşursa tablo giderek ağırlaşır. Eğer hastaya damardan sıvılarla potasyum desteği verilirse iyatrojenik hiperpotasemi oluşur. Bu nedenle TLS'den şüphe edildiğinde sıvılarda potasyum kullanılmamalıdır. Hiperpotaseminin klinik bulguları mide bulantısı, halsizlik, kusma, ishal, kas güçsüzlüğü, kramp, parestezi ve paralizidir. Kardiyak yan etkiler elektrokardiyografi (EKG)'de sivri T dalgası, PR aralığının uzaması, QRS kompleksinde genişleme, asistol, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, senkop ve ani ölümdür (5,12,14,15).

Serum potasyum değerinin 7,0 mmol/L'nin altında olduğu, EKG değişikliği göstermeyen belirtisiz hastalarda tedavi seçeneği potasyum alımının kesilmesi ile ağızdan veya rektal yoldan iyon değiştirici reçine (polisitren sülfonat; 1 g/kg, %50 sorbitol ile günde 4-6 doz) uygulanmasıdır. Serum potasyum değerinin 7,0 mmol/L'nin üzerinde saptanması veya hastanın bulgu vermesi ise acil bir durumdur. Akut kardiyak toksisite damardan kalsiyum glükonatın yavaş verilmesi ile tedavi edilir (20-30 mg/kg/doz; büyük çocuklarda 2-5 mL %10 kalsiyum glükonat, süt çocuklarında en fazla 2 mL %10 kalsiyum glükonat). Elektrokardiyografik monitorizasyonla, 10 dakika üzerinde, hesaplanan kalsiyum glükonat dikkatli bir şekilde verilir (16). Serum potasyumunun hızlıca hücre içine alınmasıyla da hiperpotasemi düzelebilir. Bunun için salbutamol gibi bir beta agonist ile inhalasyon (2,5-5 mg tek doz veya lüzum halinde tekrarlanabilir), hızlı etkili insülin (yenidoğanda 0,3-0,6 ünite/kg/sa, bir aydan büyük tüm çocuklarda 0,05-0,2 ünite/kg/sa ve beraberinde glükoz enfüzyonu; 0,5-1 gr/kg/sa; 5-10 mL/kg % 10 glükoz veya 2,5-5 ml/kg %20 glükoz; merkezi bir katater ile) veya sodyum bikarbonat enfüzyonu (1-2 mmol/kg) potasyum seviyesinin düşürülmesinde kullanılabilir (16). Yakın ve devamlı kardiyak ritmin EKG ile monitörizasyonu ve sık elektrolit değerlendirilmesi hiperkalemi seyri sırasında gereklidir. Ağızdan veya damardan potasyum verilmesinden TLS seyri sırasında özellikle de potasyum seviyesi yüksek ise muhakkak kaçınılmalıdır.

### Hiperürisemi

Hiperürisemi, hücre içi nükleik asitlerin hızlı yıkılması sonucunda ortaya çıkar (17). Pürin nükleik asitleri, önce hipoksantine, sonra ksantine ve son olarak da ksantin

oksidaz enzimi sayesinde ürik asite katabolize olur. Ürik asit böbrekte temizlenir ve normal şartlarda günde 500 mg ürik asit böbrekten atılır (18). Ürik asidin pKa değeri 5,4-5,7 arasındadır ve suda çok az çözülür. Normal yoğunlukta ve normal pH'da ürik asidin %99'u iyonize formdadır(18).

Hiperürisemi, ürik asit seviyesinin 7,8 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Daha önce de belirtildiği gibi malin hücrelerde bulunan bol miktardaki nükleik asitlerin parçalanması sonucunda hiperürisemi görülür (11). Böbrek yetersizliğinin oluşumunun ana nedeni hiperürisemidir (19). Böbrek klirensi düşük olduğundan (5-8 mL/dak) ürik asit, plazmada ve tüm vücut sıvılarında birikir. Plazma seviyesi 12-15 mg/dL düzeyine ulaşana kadar, ürik asit seviyesi arttıkça böbrekten atılımı da artar. Fakat bu değerlerin üzerindeki seviyelerde süzülen miktar tubüler reabsorpsiyon sınırını aşar ve ürik asit atımında aşırı artış ile sonlanır. İdrar pH'sına ve miktarına bağlı olarak da atılan ürik asidin miktarı çözünürlük sınırının üzerine çıkıp distal ve toplayıcı tubüllerde kristal oluşumuna ve akut böbrek yetersizliğine neden olabilir (20). Böbrek tubülün salınım kapasitesi aşıldığında hiperürisemi ortaya çıkar ve asidik pH varlığında, böbrek tubülünde, lümen içi tıkaç oluşturup akut tıkaçıcı üropatiye ve sonunda böbrek işlev bozukluğuna neden olan ürik asit kristalleri oluşur (12). Eğer hiperürisemi akut tıkaçıcı üropati ile sonlansa hematüri, lomber ağrı, hipertansiyon, azotemi, asidoz, ödem, oligüri, anüri, letarji ve somnolans gibi klinik bulgular da görülebilir (14).

### Tümör lizis sendromunda tedavi

#### 1. Hidrasyon ve diürez

Tedavinin esası, hasta akut böbrek yetersizliği ve oligüri geliştirmedikçe kuvvetli hidrasyon ve diürezdir. Artmış hidrasyon ve eşlik eden idrar miktarındaki artış damar içindeki hacim miktarını artırır, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyonu çoğaltır, ürik asit ve fosforun böbrek atımını artırır (12,21). Hastalara, günlük idamelerinin 2-4 katı arasında sıvı verilir (ortalama 3000 mL/m<sup>2</sup>/gün veya çocuk 10 kg'ın altında ise 200 mL/kg/gün) 100 mL/m<sup>2</sup>/saat (eğer 10 kg'ın altında ise 3 mL/kg/sa) idrar çıkışı sağlanmalıdır. Yeterli hidrasyona rağmen istenen idrar çıkışı sağlanamadığı durumlarda ise tıkaçıcı üropati veya hipovolemi bulgusu yoksa hastaya diüretik tedavisi uygulanmalıdır. Bu diüretikler mannitol (0,5 mg/kg) veya furosemid (0,5-1,0 mg/kg) olabilir. Ciddi oligüri veya anüri varlığında 2-4 mg/kg dozunda furosemid idrar çıkışını başlatmak veya arttırmak için tedavide düşünülebilir. İdrar yoğunluğu 1010'un altında tutulmalıdır. Potasyum, kalsiyum ve fosfat tedavinin başında hiperfosfatemi, hiperkalemi veya böbrekte kalsiyum-fosfor çökmesine neden olacağından sıvılara kesinlikle eklenmemelidir.

#### 2. İdrar alkalizasyonu

İdrarın alkalizasyonu TLS'nin tedavisinde eskiden önerilmiştir. (22). Alkali idrar (idrar pH'sı > 6,5) üratın

böbrekten salgısını artırır (12). Fakat günümüzde, idrarı alkalize etmek için sodyum bikarbonat kullanımı tartışmalıdır. Üratin büyük çözünürlüğü 7,5 pH'da gerçekleşir. Fakat 6,5 alkali pH'da ksantin ve hipoksantin çözünürlüğü ciddi oranda azalır ve allopürinol tedavisi sırasında veya sonrasında ksantin kristali oluşmasına neden olur (21,22). Aynı zamanda idrarın alkalizasyonu kalsiyum-fosfatın çözünürlüğünü azaltıp böbrek tubülünde kalsiyum fosfat kristalinin çökmesine neden olur. Aşırı sistemik ve idrar alkalizasyonu metabolik alkalozu ve/veya ksantin tıkaçıcı üropatiye neden olabilir. Bu nedenle son yıllarda idrarın alkalizasyonu yerine elektrolit açısından dengeli sıvının yeterli olduğu, idrar yoğunluğu 1010 civarında tutacak düzeyde sıvı verilmesi daha ön plana geçmiştir (20).

### 3. Hiperürisemi kontrolü

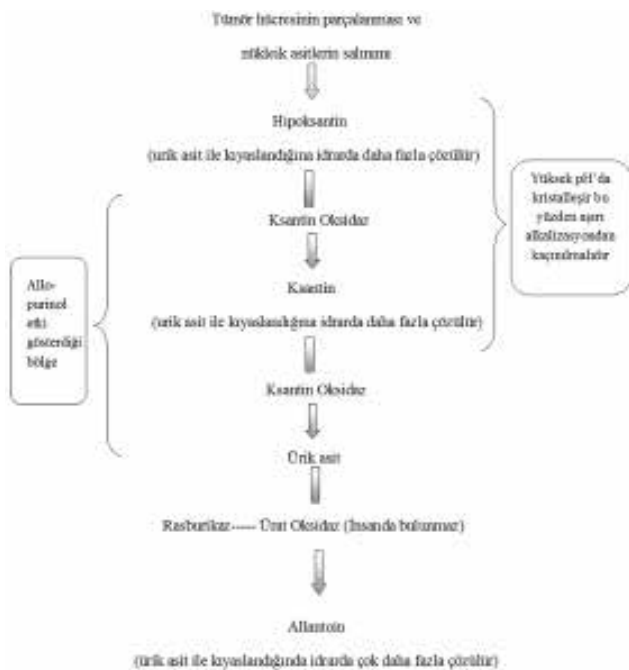
Allopürinol, in vivo olarak oksipurinole çevrildiğinde, ksantin ve hipoksantin ürik asite metabolizmasını inhibe eden ksantin oksidazın yarışmalı inhibitörü olan bir ksantin analogudur (23). Allopürinolun, TLS için risk altında olan kanser hastalarında, yeni ürik asit oluşumunu etkili biçimde azalttığı ve ürik asit tıkaçıcı üropati gelişim oranını düşürdüğü kanıtlanmıştır (23). Allopürinol, 100 mg/m<sup>2</sup>/doz; sekiz saatte bir (10 mg/kg/gün; günde 3 doz) ağızdan en yüksek 800 mg/gün veya damardan 200-400 mg/m<sup>2</sup>/gün; 1-3 bölünmüş dozda; en yüksek 600 mg/gün şeklinde kullanılabilir (Tablo 4). Fakat allopürinol, sadece yeni ürik asit gelişimini önlediğinden, allopürinol tedavisinden önce oluşan ürik asit düzeyini etkilemez. Ayrıca purin öncüsü olan ksantin ve hipoksantin seviyesini de artırır (24).

Ksantin, ürik asit ile kıyaslandığında idrarda daha az çözünür olduğundan, allantoin kullanımı ile akut tıkaçıcı üropati ile neticelenen ksantin nefropatisi gelişebilir (25). Allopürinol kullanımını kısıtlayıcı bir başka neden de 6-merkaptopürin (6-MP) ve azatiyoprini de içeren diğer purinlerin yıkılımını azaltmasıdır. Bu nedenle allopürinol ile beraber kullanıldığında tüm purinlerde özellikle 6-MP'de %50-70 oranında doz kısıtlaması önerilir. Son zamanlarda allopürinolün damardan kullanım şekli kullanıma girmiştir (26). Allopürinol böbrekten atıldığı için, böbrek yetersizliği durumunda doz ayarlanmalıdır.

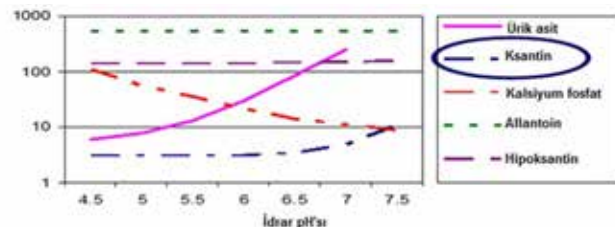
Ürik asit düzeyini düşürmenin bir diğer yolu da ürat oksidaz ile ürik asitin allantoina dönüşümünü sağlamaktır. Ürik asit ile kıyaslandığında allantoin idrarda 5-10 kat daha fazla çözünür. Ürat oksidaz enzimi birçok memelide bulunan endojen bir enzim olmasına karşın insanlarda bulunmaz (27). Aspergillus flavus türünden elde edilen rekombinan olmayan ürat oksidazın (Urikozim), TLS riski olan hastalarda ürik asit seviyesini düşürdüğü kanıtlanmıştır. Fransa'da 1975 yılından itibaren ve İtalya'da 1984 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (28). Son zamanlarda, rekombinan ürat oksidaz (rasburikaz) da kullanıma girmiştir (29). Rasburikaz, rekombinan olmayan formuna göre çok daha az aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olur. Rasburikaz, allopürinolün aksine daha önceden var olan ürik asiti de parçaladığından dört saat içinde kan ürik asit düzeyinde hızlı bir düşüş sağlar, ksantin birikimine neden olmaz, çoklu doz uygulamasından sonra dahi plazmada birikmez. Herhangi bir ilaç ile etkileşimi yoktur. Bu yüzden karaciğer veya böbrek yetersizliğinde bile güvenle uygulanabilir (30). Rasburikaz, özellikle glükoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi ve methemoglobinemiye neden olabilir. Hastaların küçük bir kısmında rasburikaz tedavisi başlangıcında bronkospazm gelişebilir bu yüzden gerekli tedavi hasta başında hazır edilmelidir. Rasburikaz tedavisi altındaki hastalarda ürik asit ölçümü için alınan kan-serum örnekleri soğuk ortamda tutulmalıdır, yoksa oda ısısında ürik asitin parçalanması devam edeceğinden hatalı olarak gerçek değerden daha düşük sonuç elde edilebilir. Ayrıca analiz kan alınımından sonraki dört saat içinde yapılmalıdır.

### Hiperürisemi tedavi/önleminde önerilen kılavuz

Tümör lizis sendromunun başarılı olarak tedavi edilmesini sağlayan birinci basamak, kanser tedavisine başlamadan önce her hastayı risk grubu açısından doğru sınıflamak ve buna uygun ilaç tedavisine başlamaktır. Cario ve ark. (31) TLS için kanser hastalarını üç farklı risk



Şekil 1. Ürik asit metabolizması



Şekil 2. İdrar pH'sında çözünme

grubuna ayırmıştır (Tablo 1). Hastaların izleniminde birinci basamak hastaları Tablo 2'ye göre TLS ve Klinik Tümör Lizis (KTLS) açısından değerlendirmek, sonra hastaları risk gruplarına göre ayırmak ve son olarak da hastalarda böbrek yetersizliğinin olup olmadığına karar vermektir.

Burkitt lenfoma ve B-ALL gibi tümörler, TLS açısından yüksek risk taşıdıklarından bu hastalar, ek risk etmeni taşımaları da yüksek risk grubunda sayılabilirler. Akut miyeloid lösemi (AML) tiplerinin bazılarında da (AML M4, AML M5) diğer AML tiplerine göre TLS riskinin kesinlikle daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Diğer tümör

tiplerinde ise, akut lösemiler için lökosit sayısının yüksek olması, lenfomalar için lenf nodunun büyüklüğü veya laktat dehidrojenaz miktarının normalin iki katından yüksek olması gibi diğer risk etmenlerinin varlığı durumunda hasta yüksek risk grubunda kabul edilir. Oligüri, tedavi öncesi hiperürisemi varlığı ve kronik miyeloid lösemide olduğu gibi hastalığın evresi de hastaları risk grubuna ayırmadan önce değerlendirilmelidir.

#### Hasta İzlemi

Klinik olarak hastaların izleminin ana temelini yeterli idrar çıkışını sağlamak oluşturur. Bu sayede tümör

**Tablo 1. Cario ve ark, 2010 hematolojik malinitelerde tedavi öncesinde TLS açısından risk sınıflaması**

Malinite Cinsi	Risk Kategorisi		
	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
NHL	Yavaş seyirli NHL Erişkin ALCL Erişkin orta derecede NHL+ LDH<2XULN LL Evre 1-2 + LDH<2xULN N/A N/A	Çocukluk ALCL evre 3-4 Erişkin NHL orta derece + LDH>2XULN LL evre 3-4 veya LDH>2XULN Çocuk orta derece NHL Burkitt Lenfoma+LDH<2X ULN	Burkitt Lenfoma evre 3-4 veya LDH >2XULN
<b>Hodgkin Lenfoma</b>	<b>Hastaların çoğu*</b>		
ALL	N/A	WBC<100X10 <sup>9</sup> /L +LDH<2XULN	WBC>100X10 <sup>9</sup> /L veya LDH>2XULN
AML	WBC<25X10 <sup>9</sup> /L + LDH<2XULN	WBC 25-100X10 <sup>9</sup> /L veya WBC<25X10 <sup>9</sup> /L+LDH>2XULN	WBC>100X10 <sup>9</sup> /L
KLL	Hastaların çoğu	Fludarabin/Ritüksimab ile tedavi edilen veya WBC>50X10 <sup>9</sup> /L	
KML	Hastaların çoğu	Akselere blast krizi	
Multipl Myelom	Hastaların çoğu*		

NHL; Hodgkin dışı lenfoma, ALCL; Anaplastik büyük hücreli lenfoma, LL; lenfoblastik lenfoma, N/A; geçerli değil, ALL; akut lenfoblastik lösemi, AML; akut miyeloid lösemi, KLL; kronik lenfositik lösemi, KML; kronik miyeloid lösemi, LDH; laktat dehidrojenaz, ULN; normalin üst limiti, WBC; beyaz küre sayısı, TLS; tümör lizis sendromu

\*Ek risk faktörleri hastayı daha yüksek risk kategorisine sokar. Ek risk faktörleri; Tümör yükü Bulky hastalık (>10 cm), 2XULN, renal fonksiyon bozukluğu; oligüri veya önceden var olan renal yetmezlik, başlangıç ürik asit > 450mmol/L; artmış tümör hücre yıkımı ve/ya aşırı kemoterapiye duyarlılık ve tedavi daha başlamadan tanı anında TLS.

Tablo 2. Hipoürisemik ilaçların özellikleri	
Allopurinol (Ksantin oksidaz inhibitörü)	Rasburikaz (Rekombinant Ürat Oksidaz)
Etki ettiği enzim (ksantin oksidaz) insanlarda mevcut	Bu enzim (ürat oksidaz) insanlarda yok, diğer memelilerde bulunur
Ürik asit oluşumunu engeller	Oluşmuş ürik asidi allantoine çevirerek böbrekten atılımını sağlar
İdrarın alkalizasyonu ile ürik asit atılımı kolaylaştırılır	İdrar alkalizasyonuna gerek yok
Dozu; 300 mg/m <sup>2</sup> /gün; maksimum 800 mg/gün	Dozu; 0.05-0.2 mg/kg/gün IV
Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yok
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde kullanılır	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde kullanılmaz

hücrelerinden plazmaya aşırı miktarda salgılanan ürik asit, fosfor ve potasyum kandan temizlenebilir. Tüm hastalar fazla miktarda sıvı almalı ve yakın idrar izlemi ile izlenmelidir. Sıvı alımı ve idrar çıkışı kadar kan ürik asit, fosfor, kreatinin ve potasyum seviyelerini de izlemek önemlidir. Orta ve yüksek risk grubuna ait hastalara altı saatlik dönemlerle aldığı-çıkardığı izlemi yapılmalıdır. Biyokimyasal tetkikler her 12 saatte bir daha yüksek riskli hastalarda altı saatte bir izlenmelidir. Saatlik izlem yapamayacak hastaneler daha deneyimli merkezlere hastanın gönderimini düşünmelidir. Ancak transferde mutlaka hasta sıvı verilerek ve aldığı-çıkardığı izlemi yapılarak sevk edilmelidir. Risk grubuna ve KTLS olup olmamasına göre hastanın izlemi bir hafta veya daha uzun süre (dirençli veya yanıtız TLS durumunda) devam etmelidir.

#### Diyaliz

Kontrol altına alınamayan Laboratuvar Tümör Lizis Sendromu (LTLS) veya KTLS'nin kesin tedavisi diyalizdir. Rasburikazın tedaviye girmesi ile hiperürisemi, oliguri ve diğer biyokimyasal anormalliklere göre çok daha az sıklıkla diyalize neden olmaktadır. Kliniğimizde son zamanlarda diyaliz en sık hiperfosfatemi nedeni ile yapılmaktadır.

Klinik ve laboratuvar tümör lizis tedavisinde periton diyalizi, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon kullanılır. Bunların arasında en az etkili olan periton diyalizidir. Klinik yanıt daha yavaş alınır ve ortalama olarak ancak 48 saatte klinik kontrol sağlanır (33). Bununla birlikte karaciğer-dalak büyüklüğü, karında lenfadenopati ve nötropeni varlığında enfeksiyon açısından risk oluşturması kullanım olanağını kısıtlar.

Hemodiyaliz ile hemofiltrasyonun birbirine belirgin üstünlüğü kanıtlanamamıştır (15). Her iki tedavi de gayet etkili olup sıvı yüklenmesi ve biyokimyasal anormallikleri hızlıca düzeltir. Klinik TLS varlığında hemodiyalizin erken başlatılmasının çoklu organ yetersizliği olan hastalarda sonucu düzelttiğine dair kanıt vardır (15).

#### Tartışma

Timör lizis sendromu yaşamı tehdit eden bir sorundur. İnsanoğlu, ürik asiti allantoine çevirecek ürat oksidaz enzimine sahip olmadığından pürin katabolizmasının arttığı malinite gibi durumlarda TLS geliştirebilir. Tümör

Tablo 3. Cario-Bishop laboratuvar tümör lizis sendromu (LTLS) sınıflandırması

Ürik asit	≥7,8 mg/dL veya normal değer %25'inden daha fazla artış
Potasyum	≥6,0 mmol/L veya normal değer %25'inden daha fazla artış
Fosfor	≥6,5 mg/dL (çocuk) veya ≥4,7 mg/dL (erişkin) veya normal değer %25'inden daha fazla artış
Kalsiyum	< 8,4 mg/dL mg/dL veya normal değer %25'inden daha fazla bir düşüş

Tablo 4. Cario-bishop klinik tümör lizis sendromu (KTLS) sınıflandırması

Kreatinin* ≥ 1.5X ULN* (>12 yaş )
Kardiyak aritmi/ ani ölüm*
Konvülsiyon *

\*Tedavide kullanılan herhangi bir ajanın toksisitesinden bağımsız olarak

XHastanın kreatinin seviyesi yaşı ve cinsiyeti için normal değer (ULN) 1.5 kat ve daha fazla üstünde ise kreatinin yüksek kabul edilir. Eğer yaş/cinsiyet sınırı özel olarak belirtilmemişse kreatinin üst değeri 1- 12 yaş arası kız ve erkekler için 61.6 µmol/L, 12 yaş-16 yaş arası kız ve erkekler için 88 µmol/L, 16 yaş üstü kızlar için 105.6 µmol/L, erkekler için 111.4 µmol/L dir.

lizis sendromu gelişecek yüksek riskli hastaları önceden tahmin ederek tedaviyi yönlendirmek, tedavi yaklaşımının en önemli bölümünü oluşturur. Tümörün tipi, hastalığın yaygınlığı, sitotoksik ajan kullanımı, tanı anındaki yaş, daha önceden var olan böbrek yetersizliği ve hastalığıdaki böbrek tutulumu büyük risk etmenleridir. Tedavinin tartışmasız en önemli kısmını yeterli hidrasyon, elektrolit izlemi ve kalp-böbrek monitorizasyonu oluşturur. Daha önce ürik asit nefropatisini önlemek amacıyla önerilen alkali hidrasyon, ksantin nefropatisi ve kalsiyum-fosfat kristali oluşturabilmesi ve ürik asiti daha etkin düşürebilecek ilaçların kullanıma girmesi nedeniyle artık düzenli olarak önerilmemektedir. Ürik asit düşürücü ilaçların kullanım tercihi hastalığa göre fark gösterebilir. Orta risk grubu hastalarda allopurinol koruyucu tedavi için önerilirken, rasburikaz hiperürisemi



tedavisi ve yüksek risk hastaların koruma tedavisinde önerilen ilaçtır. Yine allopurinol kullanılan hastada TLS kontrol altına alınmadığında rasburikaz denenmelidir.

## Kanaklar

- List AF, Kummet TD, Adams JD, Chun HG. Tumor lysis syndrome complicating treatment of chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate. *Am J Med* 1990; 89(3): 388-90.
- McCroskey RD, Mosher DF, Spencer CD, Prendergast E, Longo WL. Acute tumor lysis syndrome and treatment response in patients treated for refractory chronic lymphocytic leukemia with short-course, high-dose cytosine arabinoside, cisplatin, and etoposide. *Cancer* 1990; 66(2): 246-50.
- Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999; 62(4): 247-50.
- Bose P, Qubaiah O. A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(3): 299-326.
- Frei E 3rd, Bentzel CJ, Rieselbach R, Block JB. Renal complications of neoplastic disease. *J Chronic Dis* 1963; 16: 757-76.
- Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1973; 289(25): 1335-40.
- O'Regan S, Carson S, Chesney RW, Drummond KN. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood* 1977; 49(3): 345-53.
- Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Medicine* 1980; 68(4): 486-91.
- Tannock I. Cell kinetics and chemotherapy: a critical review. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(8): 1117-33.
- Wechsler DS, Kastan MB, Fivush BA. Resolution of nephrocalcinosis associated with tumor lysis syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11(1): 115-8.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127(1): 3-11.
- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(2): 206-12.
- Sakarcan A, Quigley R. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(3): 351-3.
- Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001; 38(Suppl 4): 4-8.
- Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(8): 438-47.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2767-78.
- Seegmiller JE, Laster L, Howell RR. Biochemistry of uric acid and its relationship to gout. *N Engl J Med* 1963; 268: 712-6.
- Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE. The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med* 1965; 62: 639-47.
- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98(5): 1048-54.
- Hummel M, Reiter S, Adam K, Hehlmann R, Buchheidt D. Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *Eur J Haematol* 2008; 80(4): 331-6.
- Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr* 1986; 109(2): 292-8.
- Ten Harkel AD, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, Van der Vorst MM. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31(1): 27-8.
- Krakoff IH, Meyer RL. Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. *JAMA* 1965; 193: 1-6.
- Cheson BD, Dutcher BS. Managing malignancy-associated hyperuricemia with rasburicase. *J Support Oncol* 2005; 3(2): 117-24.
- Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci* 2007; 4(2): 83-93.
- Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1758-63.
- Yeldandi AV, Yeldandi V, Kumar S, et al. Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: nonsense mutations. *Gene* 1991; 109(2): 281-4.
- Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(4): 433-42.
- Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 2003; 37(7-8): 1047-54.
- Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(2): 164-76.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; 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(4): 578-86.
- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 2008; 93(1): 67-74.
- Deger GE, Wagoner RD. Peritoneal dialysis in acute uric acid nephropathy. *Mayo Clin Proc* 1972; 47(3): 189-92.