

KEMOTERAPİNİN YAN ETKİLERİ

Dr. Necati KÜÇÜKSU*

Kanserin ilaçlarla tedavisi 1940'lı yıllarda klinik uygulamaya girmiştir. O günlerden bugüne dek bir veya birden fazla tümörde etkinliği gösterilmiş elli dolayında ilaç geliştirilmiştir. Aslında ideal olan, bir antikanser ilacın özgül olarak neoplastik hücreleri yok etmesi, buna karşılık normal hücrelere dokunmaması gerekir. Ancak bugün için elimizde var olan tüm antikanser ilaçların az veya çok normal hücreler üzerinde de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak özellikle intensif tedavi alan kanser hastalarında ilaçlara bağlı önemli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçları uygulayan her hekimin, olası yan etkileri çok iyi bilmesi, doğabilecek morbidite (hatta mortalite) yi önlemek, azaltmak ve tedavi etmek yönünden çok önemlidir.

Son yıllarda kanserin ilaçla tedavisi, akut lenfoblastik lösemi Hodgkin hastalığı, trofoblastik tümörler bazı cins testis tümörleri, Wilms tümörü gibi değişik kanser cinslerine bazen tam şifa, bazen de yaşam süresini önemli ölçüde uzatma aşamasına gelmiştir. Bu durum, birçok antikanser ilacın uzun süreli yan etkilerinin aydınlığa çıkmasına da yol açmıştır.

Biz bu yazımızda, kemoterapiye bağlı sık görülen yan etkileri bir bütün olarak özetleyeceğiz.

Genel bir kural olarak kemoterapötik ilaçlar en çok, hızlı proliferasyon gösteren hücrelere toksik etki gösterirler (1). Bu bakımdan antikanser ilaçların en sık rastlanan yan etkileri kemik iliği depresyonu, gastrointestinal toksisite ve alopesi'dir.

Kemik İliği Depresyonu

Antikanser ilaçların büyük çoğunluğu kemik iliği depresyonu yaparak anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olurlar. Malign

* Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü Doçenti

hastalıkların çoğunluğunun enfeksiyon ve kanamadan öldüğü (2) göz önünde tutulursa özellikle nötropeni ve trombositopeninin önemi kolayca anlaşılabilir.

Kemoterapötik ilaçların değişik kan elemanlarına yönelik toksik etkileri aynı değildir. Aynı gruptan ve benzer ilaçlar arasında bile önemli ayrılıklar göze çarpar. Örnek vermek gerekirse, alkilleyici ilaçlar grubundan chlorambucil, busulfan ve cyclophosphamide'in miyelosupresif etkileri oldukça farklıdır. Bunlardan chlorambucil kısa süreli nötropeni yapmakla beraber esas etkisi lenfositler üzerinedir. Buna karşılık busulfan'ın ana etkisi nötrofiller üzerinedir, Cyclophosphamide ise önemli ölçüde nötropeni yapmasına karşın, trombosit yapımını büyük ölçüde etkilemez (3). Trombositleri fazla düşürmeyen antikanser ilaçlar arasında Ara-C, ifosfamide ve epipodophyllotoxin VP-16 da vardır.

Tablo I'de en sık miyelosupresyona yol açan antikanser ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo I : En Sık Miyelosupresyon Yapan Antikanser İlaçlar

İlaç	En Düşük Nötrofil sayısı (günler)	İyileşme (günler)
Nitrogen Mustard	7 — 15	28
Melphalen	10 — 12	—
Busulfan	11 — 30	24 — 54
BCNU	26 — 30	35 — 49
CCNU	40 — 50	60
Methyl-CCNU	28 — 63	82 — 89
Ara-C	12 — 14	22 — 24
Vinblastine	5 — 9	14 — 21
Cyclophosphamide	8 — 14	18 — 25
5-FU	7 — 14	—
6-MP	7	14 — 21
Methotroxate	7 — 14	14 — 21
Actinomycin-D	15	22 — 25
Procarbazine	25 — 26*	35 — 50*

* Henderson'dan modifiye (Kaynak 4)

Genel olarak faz-spesifik antikanser ilaçların kemik iliği depresyonu kısa sürede düzelir. Buna karşılık faz spesifik olmayanlar uzun süreli kemik iliği depresyonuna yol açarlar.

Kemoterapötik ilaçların miyelosupresif etkisi verilen dozla yakından ilgilidir. Ayrıca ilacın uygulanma biçimi de bazen etkili olmaktadır. Örneğin 5-FU uzun süreli intravenöz infüzyon biçiminde uygulanırsa kemik iliği depresyonunun daha düşük olacağı bildirilmiştir (1, 5).

Kanser tedavisinde uygulanan östrojen, androjen, progesteron, kortikosteroid ve hormon antagonistlerinin miyelosupresif etkisi yoktur. Ayrıca antikanser ilaçlardan bleomycin, vincristine ve L-Asparaginase doz ayarlamayı gerektirecek ölçüde miyelosupresif etkiye sahip değildir (tablo 2).

Tablo II : Doz Ayarlaması Gerektirecek Ölçüde Myelosupresif Etkisi Olmayan İlaçlar

Kortikosteroidler
Progesteronlar
Östrojenler
Hormon Antagonistleri
Bleomycin
Vincristine
L-Asparaginase

Kemoterapötik ajanlara bağlı miyelosupresyon'da tedavi orta-ya çıkabilecek anemi, enfeksiyon ve kanama ile savaş esnasına dayanır. Anemi çoğu kez önemli sorun yaratmaz. Bununla beraber ileri dönem kanser hastalarının çoğunda belirgin anemi vardır ve uygulanan kemoterapi, hemoglobini düzeyini kritik noktalara düşürebilir. Bu durumda kan transfüzyonu gerekebilir. Enfeksiyon olasılığı nötropeinin derecesi ve süresi ile yakından ilgilidir. Nötrofil sayısı ne kadar düşük ve ne kadar uzun sürerse enfeksiyon olasılığı o ölçüde artmaktadır. Genellikle nötrofil sayısı 1000'inn altına düşerse ciddi enfeksiyonlar ve sepsis beklenebilir. Bu durumda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, izolasyon ve olanak varsa nötrofil transfüzyonu gibi önlemler alınmalıdır. Trombositopeniye bağlı kanama durumunda en etkili tedavi yöntemi trombosit transfüzyonudur. Ancak yinelenen trombosit transfüzyonlarında transplantasyon antijenlerine yönelik antikorlar ortaya çıkacağı ve sonraki transfüzyonların beklenen yararını sağlayacağı anımsanmalıdır.

İMMÜNOSUPRESYON

Antikanser ilaçların çoğunluğu immünosupresif etkiye sahiptir. Genellikle antijen uyarılmasına yakın dönemde verilen ilaçlar maksimum immünosupresif etki gösterirler. Ancak hemen belirtmek gerekir ki, kemoterapötik ajanların immünosupresif etkisi çoğunlukla hayvanlar üzerinde denenmiş ve insanlar üzerinde bu konuda yapılan çalışmalar da bazen çelişkili sonuçlar vermiştir (6,7,8). Bununla beraber antikanser ilaçların büyük çoğunluğunun sellüler immün fonksiyonları baskı altına aldığı, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, azalithiopurine gibi antimetabolitler, Methotrexate ve Cyclophosphamide'in hem sellüler hem hümöral immüniteyi etkiledikleri öne sürülmüştür (9, 10).

Gerek sellüler ve gerekse hümöral immün cevap gerçekte değişik hücrelerin birbirleri ile ilişkili, zincirleme bir seri reaksiyonu sonucu oluşur (1). Bu olayları şöylece özetleyebiliriz.

1 — Antijenin lokalizasyonu ve makrofaj gibi yardımcı hücrelerin girişimi.

2 — Effektör hücrelerin öncüleri tarafından antijenin tanınması.

3 — Blastik tranformasyon ve lenfositlerin olgunlaşması

4 — Lenfosit olgunlaşması (diferansiasyonu) sonucu effektör-hücrelerin oluşması

5 — Effektör hücreler yolu ile antikör ve sitostatik faktörlerin yapımı

Antikanser ilaçların, immün cevap oluşmasında özetlenen bu aşamalardan bir veya birkaçını engelleyerek sellüler ve/veya hümöral immüniteyi etkilediği düşünülmektedir.

Genellikle kısa süre içinde uygulanan remisyon indüksiyon tedavilerinde immün baskı kısa sürede ortaya çıkar, buna karşılık tedavi kesildikten az sonra düzelleme olur. Uzayan intensif tedavilerde ise iyileşme oldukça uzamaktadır. Ayrıca, aynı ilacın düşük dozlarda günlük uygulanması genellikle sellüler immüniteyi etkilediği halde, yüksek dozda intermitten uygulanması hümöral immüniteyi baskı altına almaktadır (1).

Kemoterapiye bağlı immünosupresyonun en önemli sonucu, özellikle intrasellüler mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardır. Bu tip hastalarda candida, pseudomonas, cytomegalovirus ve değişik viral enfeksiyonlar sıklıkla görülür.

GASTRO-İNTESTİNAL YAN ETKİLER

Antikanser ilaçlara bağlı en sık rastlanan gastro-intestinal (Gİ) yan etkiler bulantı, kusma, ülseratif stomatit, diyare ve farenjitir. Tablo 3 te en sık Gİ yan etkisi olan kemoterapötik ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 3 : En sık Gİ Yan Etkisi Olan Antikanser İlaçlar

Cis-Platinum
DTİC
Cylophoshamide
5-FU
Methotrexate
6-Mercaptopurine
Actinomycin-D
Procarbazine
Ara-C

Bunlardan büyük çoğunluğu bulantı ve kusmaya neden olur. Bunlardan dis-platinum, DTİC ve 5-Azacytidine gibi bazıları şiddetli bulantı ve kusma nedeniyle doz ayarlamayı gerektirebilir. Methotrexate'in en önemli Gİ yan etkisi bulantı ve kusmadan çok ülseratif stomatit ve hepatotoksisitedir. Uzun süre günlük methotrexate alan hastaların % 16'sında karaciğerde fibrozis ve % 11'inde siroz olduğu öne sürülmüştür (11).

NÖROTOKSİSİTE

Sinir sistemi üstüne toksik etkisi olan en önemli antikanser ilaç grubu «Vinca Alkaloid»leridir. Bu grupta bulunan vincristine, vinblastine ve Vindesine'in nitelik yönünden yan etkileri benzer olmakla beraber nicelik yönünden ayrıcalık gösterir. Bunlardan günlük uygulamada sık uygulanan vincristine'in miyelosupresif etkisi az olduğu halde nörotoksitesisi önem taşır, Vinblastine'in ise nörotoksik etkisine göre miyelosupresif etkisi ağırlık taşır. Vindesine ise yeni geliştirilen ve üzerinde çok fazla klinik deneyim bulunmayan yeni bir vinca alkaloididir.

Normal dozda vincristine ve yüksek dozda vinblastine tedavisi gören hastalarda santral, periferik ve otonomik nöropatiler ortaya çıkabilir. En erken ve en sık rastlanan bulgu aşil refleksinin kaybolmasıdır (1, 12). El ve ayakta uyuşma sık görülür. Santral sinir sistemi ile ilgili olarak, depresyon, psikoz, konvülsiyon ve otonomik sinir sistemine ilişkin, konstipasyon, adinamik ileus, akut idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon tanımlanmıştır (13). Vincristine nörotoksitesine bağlı motor kuvvet azlığı % 23 olarak bildirilmiştir (12).

Vincristine ve vinblastine'in bilinen antidotları yoktur. Nörotoksosite belirtileri, özellikle foot drop, wrist drop gibi motor kuvvet azlığı oluşunca ilacı hemen kesmek akılcı bir yaklaşım olur. Çoğu kez olay geri dönüşür. Düzeltme ilacı kestikten 1-3 ay içinde görülür (1).

Santral sinir sistemi toksisitesi procarbazine'in önemli yan etkilerinden biridir. Mental bozukluk, depresyon, bilinç bulanıklığı, hallüsinasyon ve manik psikozlar en sık rastlanan bulgular arasındadır. Ayrıca geriye dönüşebilir periferik nöropati tanımlanmıştır (1).

Nörotoksitesi olan bir başka ilaç L-Asparaginase'dir. En sık rastlanan bulgular bilinç bozuklukları, uyku hali, konfüzyon, dezorientasyon ve depresyondur. Ayrıca hepatik komadakine benzer EEG değişiklikleri görülebilir (14).

Methotrexate, sistemik uygulamada nörotoksosite yapmaz. Ancak intratekal uygulamada % 55'e kadar yükselen oranda meninges ve serebro spinal sıvıda pleostozis'e yol açabilir (15). Toksikite, beyin-omurilik sıvısındaki methotrexate düzeyi ile doğrudan ilişkilidir ve blok varsa toksik belirtiler daha şiddetle kendini gösterir (16). Genellikle nörotoksosite belirtileri ilk dört saat içinde ortaya çıkar ve üç gün kadar devam edebilir. En sık rastlanan klinik belirti ve bulgular başağrısı, ateş, bulantı, ve letarjidir. Yüzde 1 dolayında parapleji tanımlanmıştır (13).

Methotrexate dışında intratekal uygulanan Ara-C'nin de nörotoksitesine olabileceği anımsanmalıdır (1).

KARDİYAK TOKSİSİTE

Kalbe toksik etkisi olan başlıca iki önemli ilaç adriamycin ve daunorobicin'dir. Her iki ilaçta da kardiyak toksisite dozla ilgilidir ve genellikle m² için 550 mg'dan yüksek toplam düz alanlarda görülür (1, 17). Toksikite kendini geçici EKG değişiklikleri veya kardiomyopati biçiminde gösterir.

Adriamycin, daunorobycin'e göre daha geniş kullanım alanı olan bir ilaçtır. Tedavi sırasında bu ilaca bağlı EKG değişiklikleri % 2-30 oranında bildirilmektedir (13). En sık rastlanan EKG değişiklikleri supraventriküler taşikardi, atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, ST-T dalgası değişiklikleridir. Bu değişiklikler çoğu kez geçicidir ve tedavinin ilk birkaç gününde ortaya çıkar. Buna karşılık QRS dalgasında voltaj düşüklüğü düzelmeyebilir ve bu bulgu adriamycine bağlı konjestif kalp yetmezliğinin ilk belirtilerinden biri olabilir (18). Geçici EKG değişikliklerinin genellikle büyük klinik önemi olmadığı ve tedaviyi kesmeyi gerektirmediği benimsenmiştir (13).

Geçici EKG değişikliklerine karşılık adriamycin'e bağlı kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliğinin büyük önemi vardır. Bu ilaçla tedavi gören 1750 hastada % 1,8 oranında kardiyomyopati oluştuğu ve bunlardan % 59'unun «irreversibl» olduğu bildirilmiştir (19). Kardiyomyopatinin görülme sıklığı ile verilen adriamycin dozu arasında doğrudan bir ilişki olduğu, toplam m² için 500 mg'dan düşük doz olanlarda bu oranın % 0,3 olmasına karşılık, 600 mg üzerinde adriamycin alanlarda % 31 olduğu saptanmıştır. Yakın yıllarda yayınlanan ve adriamycin tedavisi gören 1273 vaka içeren bir başka ortak çalışmada kardiyomyopati görülme sıklığı % 1,7 olarak belirlenmiştir (17). Bu çalışmada adriamycin'in son dozundan kardiyomyopatinin ortaya çıkışına dek geçen süre 0-309 (median 30) gün olarak bildirilmiş ve toplam adriamycin dozundan başka, mediastenin daha önce ışınlanması, hastanın daha önce bleomycin alması, daha önce veya adriamycin'le birlikte vincristine verilmesinin toksisiteyi artırdığı öne sürülmüştür.

Adriamycin'e bağlı kardiyomyopatinin ayrıca yaşlı, hipertansif hastalarda ve ilacın cyclophosphamid'le birlikte uygulanması hallerinde daha düşük toplam dozlarda ortaya çıkabileceğine ilişkin görüşler vardır (1).

Daunorobycin'e bağlı kardiyak toksisite birçok yönleri ile adriamycin'e benzer. Akut lenfoblastik lösemili 172 pediyatrik hastada bu ilaca bağlı kardiyomyopati % 9,9 oranında saptanmıştır (20). Bu çalışmada çocuk hastaların biri dışında hepsi ilacı toplam m² için 550 mg'dan fazla almış ve kardiyomyopatinin görülmesi, ilacın son dozundan itibaren 280 güne kadar uzamıştır. Bir başka çalışmada daunorobycin tedavisi gören 5613 ergin ve çocuk hasta analiz edilmiş % 1,46 oranında kardiyomyopati geliştirdiği bildirilmiştir (21).

Adriamycin ve daunorobycin'e bağlı kardiyomyopati klinik olarak, çoğu kez tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği biçiminde kendini

gösterir. Erken tanıda, transjugular sağ ventrikül endomyokardiyal biyopsi ve ekokardiyografi yararlı olabilir (13). Ayrıca sol ventrikül fonksiyonunu anlama yönünden projeksiyon zamanının sol ventrikül ejeksiyon zamanına oranının belirlenmesinin erken kardiyotoksisiteyi saptamada yararlı olduğu bildirilmiştir (22). Bu oranda yükselme, öne sürüldüğüne göre erken kardiyotoksisite bulgusudur.

Adriamycin ve daunorobicin dışında cyclophosphamide (13) ve 5-Flourouracyl (23)'in seyrek olarak kardiyak toksisiteye yol açabileceğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır.

PULMONER TOKSİSİTE

Akciğerlere en sık toksik etki gösteren antikanser ilaçlar bleomycin ve busulfan'dır.

Bleomycin son yıllarda değişik malign hastalıklarda kullanım alanı olan önemli bir antikanser ilaçtır. Mukozit, alopesi, deride pigmentasyon, pireksiya, bulantı, kusma gibi birçok yan etkisi olmasına karşın, en önemli ve doz sınırlamayı gerektiren toksisitesi akciğerler üzerinedir.

Bleomycin'e bağlı akciğer toksisitesini, patognomonik belirti, bulgu ve radyolojik görünümünün olmayışı nedeni ile çoğu kez belirlemek güçtür. Çoğunlukla enfeksiyöz pnömoniyi andıran belirti ve bulgularla başlar. Akciğer filmide daha çok alt loplara lokalize dağıtım infiltrasyonlar görülür. Ortaya çıkan pnömonitis vakalarının küçük bir bölümünde fatal pülmoner fibrozisle sonlanır.

Bleomycin alan hastaların % 20'sinde başta vital kapasite ve total akciğer volümünde düşme olmak üzere değişik akciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanabilir, ancak akciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukla akciğer fibrozisi arasında kesin bir ilişki yoktur (24).

Histopatolojik olarak bleomycin'e bağlı akciğer fibrozisi bulguları da karakteristik değildir ve çoğu kez interstisyel pnömoni veya radyasyon, oksijen ve busulfan'a bağlı fibrozisten ayrılamaz (13).

Bleomycin'in pülmoner toksisitesi doğrudan dozla ilgilidir. Toplam 450 mg'dan düşük doz alan 468 hastada % 3,4 oranında pülmoner fibrozis geliştiği bildirilmiştir (1). Toplam 450 mg'ın üstünde bleomycin alanlarda bu oran belirgin biçimde yükselmektedir (24, 25).

Bleomycin'e bağlı akciğer toksisitesi, doz dışında, yaşlı hastalarda, amfizem gibi değişik akciğer hastalığı olanlarda ve daha önce göğüs bgesine ışın alanlarda daha sık glr (13).

Tedavisinde yüksek doz kortikosteroid (günde 100 mg prednisolone) bazen yüz gdrc sonuç verebilir.

Akciğer toksisitesi, uzun süreli busulfan kullanımının seyrek görülen ama fatal sonuçlanabilen bir komplikasyondur. Toksikite kendini diffüz pülmoner fibrozis biçiminde gösterir. Ani başlayan nefes darlığı en sık rastlanan klinik belirtidir. Histolojik olarak akciğer dokusunda yapısal değişiklikler, fibrozis ve iltihabi hücre infiltrasyonu belirgindir.

Bleomycin ve busulfan dışında methotrexate (13, 26) ve cyclophosphamide (27)'e bağlı pülmoner toksisite tanımlanmıştır.

HEPATOTOKSİSİTE

Kanser hastalarında sıklıkla klinik veya subklinik karaciğer metastazları görüldüğünden çoğu kez antikanser ilaçların karaciğer toksisitesini değerlendirmek gtr.

En sık karaciğer toksisitesine yol açan kemoterapötik ajanlar methotrexate, L-asparaginase, nitrosurea grubu ilaçlar ve mithramycin'dir.

Methotrexate'e bağlı karaciğer toksisitesi intensif tedavi sırasında çoğunlukla akut olarak ortaya çıkan karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma biçiminde görülür. Bu bozukluklar ilacı kesmekle düzelebilir (1, 13). Uzun süreli günlük methotrexate uygulamalarında % 16 oranında fibrozis ve % 11 oranında siroz geliştiğine sürülmüştür (13).

L-Asparaginase tedavisi sırasında ağır biçimde karaciğer toksisitesi olabilir. Bir çalışmada 123 kez denenen L-Asparaginase tedavisi sırasında, ilaç  kez geçici, sekiz kez devamlı olarak kesilmek zorunda kalmış ve iki hasta ilaca bağlı karaciğer toksisitesi sonuculmştr (28).

Nitrosurea grubu ilaçlar hayvanlarda bir hayli hepatotoksik olmakla beraber, insanda çok seyrek olarak doz sınırlamayı gerektirir. Tedaviden sonraki bir kaç hafta içinde % 5-25 oranında düzelebilir karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu olabileceği bildirilmiştir (29).

Mithramycin'in en önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. Normal dozlarda bile, özellikle laktikdehidrogenaz (LDH), serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT) ve protrombin zamanında yükselme olabilir (13).

Uzun süreli 6-mercaptopurine uygulamasında karaciğer toksisitesi görülebilir. Son yıllarda bu ilacın adriamycin'le kombine kullanılmasına bağlı ağır karaciğer toksisitesi olabileceği yayınlanmıştır (30).

Bu ilaçlar dışında literatürde, chlorambucil, DTIC, nitrogen mustard ve 6-thioguanine'e bağlı karaciğer toksisitesi bildirilmiştir (13).

BÖBREK TOKSİSİTESİ

Böbreğe yan etkisi olan en önemli ilaçlar methotrexate, Cisplatinum ve streptozotocin'dir.

Methotrexate vücutta önemli bir yıkıma uğramaz. En önemli atılım yolu böbreklerdir. Bu nedenle ilacın uzayan yüksek serum düzeyi ağır böbrek bozukluklarına yol açar. Dehidrate, latent böbrek hastalığı olan veya ilacın salisilat, probenecid, cephalothin gibi ilaçlarla birlikte verilmesi böbrek toksisitesini artırır (13). Genellikle methotrexate'in 24 saatte 5×10^{-5} M'den yüksek serum konsantrasyonunda ağır böbrek toksisitesi beklenmelidir (31). Methotrexate'e bağlı nefrotoksosite çoğu kez yüksek dozlarda görülür ve ortaya akut böbrek yetmezliği tablosu çıkar. Koruma veya toksisiteyi azaltma yönünden idrar akımını artırmak için hidrasyon, ilacın çözünürlüğünü sağlamak için alkalizasyon (bicarbonate veya acetazolamide) ve ilacın spesifik antidotu calcium leukoverin uygulanabilir.

Methotrexate'e bağlı böbrek yetmezliğinin, böbrek tubuluslarına ilacın presipite olması biçiminde olduğuna inanılır (1).

Bir nitrosurea bileşiği olan streptozotocinde sıklıkla böbrek toksisitesine yol açar. Bu ilaçla tedavi gören 196 hastanın % 28 inde böbrek toksisitesi görüldüğü ve dört hastanın ölümünde bu durumun yardımcı faktör olarak düşünüldüğü bildirilmiştir (32).

Önemli böbrek toksisitesi olan bir başka ilaç cis-platinumdur. Genellikle akut tubuler nekroza yol açar. İdrar akımının artırılması (hidrasyon, ozmotik diürez ve furosemide) toksisiteyi bir ölçüde azaltabilir. Bu önlemlere karşın, hastaların % 25'inde, zamanla düzelen böbrek fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir (33).

Böbreğe en sık toksik etkisi olan yukardaki üç ilaç böbrek yetmezliği durumunda kesinlikle uygulanmamalıdır. Bu ilaçlara bağlı böbrek yetmezliklerinde diyalizin etkinliği henüz bilinmiyor (34). Tablo 4'de böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamayı gerektiren antikanser ilaçlar gösterilmiştir.

Literatürde mithramycin, ifosfamid, L-asparaginase, mitomycin-C ve Adriamycin'e bağlı nefrotoksisite olabileceğine ilişkin çeşitli yayınlar vardır (1, 34).

Tablo IV : Böbrek Yetmezliği Olanlarda Doz Ayarlaması Gerektiren İlaçlar

	Orta derecede doz ayarlaması	Hafif derecede doz ayarlaması
Methotrexate Streptozotocin Cis-Platinum	Cyclophosphamide	Bleomycin Melphalan 6-MP Azathioprine

* Garnick ve Mayer'den (Kaynak : 34)

METABOLİK TOKSİSİTE

Yakın yıllarda antikanser ilaçların uygulanmasına bağlı değişik metabolik bozukluklar tanımlanmıştır. Bunlardan en sık rastlananlar aşağıda özetlenmiştir :

Vincristine (1), yüksek doz cyclophosphamide (35) ve ifosfamide (36)'e bağlı uygun olmayan ADH salgılanması vakaları bildirilmiştir. Mithramycin spesifik olarak kalsiyum metabolizmasını bozarak pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilir. Bu ilaçla tedavi edilen 58 hastada % 90 nın üstün hipokalsemi ve hiperfosfatemi geliştiği bildirilmiştir (36). Mithramycin'e bağlı hipokalemi vakaları da yayınlanmıştır (37). Ayrıca böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmaksızın DTIC'ye bağlı değişik elektrolit bozuklukları, streptozotocine ve L-asparaginaze'e bağlı hiperglisemi olabilir (1).

STERİLİTE

Kemoterapiye bağlı hem kadında hem de erkekte sterilite olabileceğine ilişkin literatürde azımsanmayacak yayın vardır (38). An-

cak bu yayınların birçoğu oldukça küçük hasta gruplarını içermekte ve bazısı, sterilitenin gerçekten ilaçlara bağlı olduğu noktasını tartışmaya açık bırakmaktadır.

Chlorambucil'in toplam 400 mg dozdan sonra, sertoli ve interstisyel hücreler tamamen normal olduğu halde azospermi ve oligospermiye yol açtığı bildirilmiştir (39). Benzer bir başka çalışmada chlorambucil ile tedavi gören ve kg başına toplam 10 - 17 mg ilaç alan dokuz lenfomalı hastanın tümünün azospermik olduğu görülmüştür (40). Chlorambucil tedavisine bağlı azospermi gelişen dört lenfomalı hastadan üçünde, ilacın kesilmesinden en az 33 ay sonra azosperminin düzeldiği öne sürülmüştür (41). Kadınlarda bu ilaca bağlı amenore vakaları da bildirilmiştir (38).

Cyclophosphamide'e bağlı erkeklerde azospermi, kadınlarda amenore vakaları yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde, kanser dışı hastalıklar nedeniyle günde 25 - 100 mg cyclophosphamide alan 22 kadın hastadan onyedisinde, tedavinin 2-33 aylarında amenore geliştiği, bunlardan over biyopsisi yapılan altı hastada folliküler olgunlaşmanın hiç olmadığı görülmüştür (42).

Son yıllarda kombine kemoterapiye bağlı sterilite ile ilgili yayınlar artmıştır. Özellikle lenfoma tedavisinde uygulanan MOPP ve COP tedavilerinden sonra her iki sekste de sterilite görülmektedir (38).

Kombine kemoterapi ile tedavi edilen onaltı Hodgkin'li erkek hasta remisyon sağlandıktan 6 ay ile 7 yıl arasında bu yönden araştırılmış, onunda azospermi, ikisinde de oligospermi saptanmıştır (43). Bu çalışmada hastaların tümünde libido normaldi ve testis biyopsilerinde sertoli ve interstisyel hücrelerde önemli bir değişikliğe rastlanmamıştı. Ancak azospermik hastalarda LH normal olduğu haide FSH düzeyi belirgin biçimde yükselmiştir.

Kadınlarda da benzer çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların birinde MOPP tedavisi ile remisyon sağlandıktan 1-9 yıl sonra ondört Hodgkin'li hastanın sekizinde amenore saptanmıştır (44).

Kemoterapinin gonadlar üzerine olan etkisi az sayıda hasta ve az sayıda antikanser ilaç üzerinde yapılan araştırmalara dayanıyor. Bugün için yeterli bilgi yalnız alkilleyici ilaç ve bu ilaçları kapsayan kombinasyonları içermektedir. Antimetabolitlerle ilgili sınırlı çalışmalar, bu grubun daha düşük oranda steriliteye neden olduğunu gösteriyor (38).

Kesin bir kaniya varmak için geniş hasta grupları üzerinde da-

ha ayrıntılı ve daha uzun izlemeli ileriye yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

KARSİNOJENİK ETKİ

Tıbbi Onkoloji, 1960'lı yıllarda yeni bir bilim dalı olmaya başlamıştır. Geçen yirmi yıllık süre içinde bazı malign hastalıklarda tam şifa, bazılarında da yaşam süresini önemli ölçüde uzatma aşamasına gelmiştir. Tam şifa, veya yaşam süresinde uzama bu hastalarda uygulanan kemoterapinin uzun sürede ortaya çıkabilecek yan etkileri konusunda bize bazı bilgileri de beraberinde getirmiştir. Bunlardan biri kemoterapötik ilaçların «onkojenik» etkisidir.

Gerçekte hiçbir tedavi görmese bile bir malign hastalığı olan kişinin normal popülasyona göre ikinci bir malignansiye yakalanma şansı daha fazladır (38). Uygulanan radyoterapi ve/veya kemoterapi bu riski artırmaktadır (38, 45). Bunun nedeni açıklıkla bilinmiyor.

Tek ajan tedavilerinden sonra ortaya çıktığı bildirilen ikinci malignansilerin önemli bir bölümünü akut lösemiler oluşturmaktadır. Yalnız melphalan tedavisi gören m. myelomalı hastalarda sonradan oluşan elli dolayında akut lösemi vakası bildirilmiştir (38). Melphalan dışında, değişik kanser cinslerinde uygulanan, değişik tek ajanlar lösemi ve diğer malign hastalıklara neden olabilirler. Bu konuda Chlorambucil (46), cyclophosphamide (47) Busulfan (38) gibi değişik ilaçlara bağlı ikinci malignansi (lösemi veya solid tümör) vakaları yayınlanmıştır. Tek ajan tedavileri sonucu ortaya çıkan ikinci malignansinin 4 ay gibi kısa bir sürede görülebileceği gibi, 15 yıl kadar da uzayabileceği öne sürülmüştür (46).

Kombine kemoterapinin Hodgkin hastalığı ve akut lenfoblastik lösemide eriştiği başarıdan sonra, bir çok malign hastalık kombine ilaçlarla tedavi edilmeye başlanmıştır. Ancak bu tür tedavinin geçmişi oldukça kısa olduğundan, uygulanan tedavinin uzun sürede ortaya çıkacak yan etkileri bütün açıklığı ile anlaşılacak değildir. Bununla beraber bu tür tedavinin de uzun sürede «onkojenik» etkisine ilişkin yayınlar literatürde yoğunlaşmaktadır.

MOPP tedavisi gören 110 Hodgkin'li hastanın analizi bu hastalarda ileriki yıllarda, beklenenden üç kat daha fazla ikinci malignansi geliştiğini göstermiştir (48). Bir başka araştırmacı, kombine kemoterapi ile tedavi gören üç Hodgkin'li hastada tanıdan (14, 18) ve 38 ay sonra akut myeloblastik lösemi geliştiğini bildirmiştir (49). İn-

Tablo V : Sık Uygulanan Antikanser ilaçların Önemli Yan Etkileri*

Target Organ	Yan Etki	İlgili İlaçlar
Kemik İliği	Lökopeni, trombositopeni	Steroidler, Bleomycin ve L-Asparaginase dışındakiler
Gastro-intestinal sistem	Stomatit	Adriamycin, Bleomycin, Methotrexate, 5-FU, Actinomycin
	Gastrik Ülser	Kortikosteroidler
	Gastrit	Alkilleyici ajanlar (yüksek doz)
	Diarre	Methotrexate, 5-FU, Vincristine
Deri	Hiperpigmentasyon Alopesi	Bleomycin, Busulfan Adriamycin, Endoxan, Actinomycin, Vinca alkaloidleri
Sinir Sistemi	Periferik Nöropati Sağırılık Letarji	Vinca alkaloidleri Cis-platinum L-Asparaginase
Kalp	Kalp yetmezliği Hipertansiyon	Adriamycin, Daunomycin Kortikosteroidler (uzun süre)
Akciğer	Fibrozis	Bleomycin, Busulfan, Methotrexate, Endoksan
Pankreas	Pankreatit	L-Asparaginase
Uterus	Uterus kanaması	Östrojenler
Mesane	Sistit	Endoxan, İfosfamid
Karaciğer	Karaciğer fonksiyon bozukluğu (fibrozis)	Methotrexate, Cytosine Arab. L-Asparaginase, Mithramycin
Böbrek	Anormal böbrek fonksiyonu	Methotrexate, cis-platinum Mithramycin, Streptozotocin

* Monfardini et al'dan modifiye (Kaynak : 53)

tensif kombine tedavi gören histiyositik lenfoma ve akut lenfoblastik lösemili hastalarda sonradan ikinci malignansi geliştiğini gösterir yayınlar da vardır (38).

Radyoterapi ve kemoterapi tedavisi gören kanser hastalarında bu tedavilerden yalnız birini alanlara göre ikinci malignansi oranı daha yüksektir. Yalnız radyoterapi veya kemoterapi alanlarda ikinci malignansi şansı 3 kat fazla olduğu halde intensif radyoterapi ve

kemoterapi alanlarda ikinci malignansi görülme oranının 29 kez arttığı bildirilmiştir (50, 51). Yakın yıllarda, intensif radyoterapi ve kemoterapi gören 572 Hodgkin'li hastanın 11'inde akut miyeloblastik lösemi ve 5'inde diğer tümörler geliştiği yayınlanmıştır (52). Bu çalışmada lösemi insidensinin beklenenden 400 kat, lösemi dahil tüm ikinci malignansi insidensinin beklenenden 12 kat fazla olduğu öne sürülmüştür.

Son yıllarda, Hacettepe Tıp Fakültesi Onkoloji ünitesinde Hodgkin hastalığı nedeniyle daha önce intensif radyoterapi ve kemoterapi alan 27 yaşında bir kadın hastada akciğerin oat cell kanseri geliştiği gözlenmiştir (45).

TERATOJENİK ETKİ

Antikanser ilaçların teratojenik etkisi, aminopterin'in düşük yapma amacı ile kullanıldığı 1950'li yıllarda ortaya çıkmış olmakla beraber, bu konudaki bilgiler günümüze dek sınırlı kalmıştır. Özellikle alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler fetal anormalliklere ve düşüklere yol açabilir, antimitotik ajanların daha az teratojenik olduğu kabul edilir (38). Genellikle ilk trimester'de uygulanan kemoterapinin teratojenik etkisi fazladır.

Koşullar uygunsa hamilelerde kemoterapi geciktirilmeli, tedavi zorunlu ise hastaya abortus önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Creaven, P.J., Mihich, E.: The clinical toxicity of anticancer drugs and its prediction. *Semin. Oncol.* 4 : 147-163, 1978.
2. Küçükşu M.N.: Onkolojide acil sorunlar. *Klinik Onkoloji Küçükşu, M.N. ve Ruacan Ş.A. (Eds.) Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Ankara, 1978, sayfa 697-710*
3. Laszlo, J., Kremer, W.B.: Hematologic effects of chemotherapeutic drugs and radiation. *Cancer Medicine, Holland J.F., Frei E. (Eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, PP. 1099-1129.*
4. Henderson E.S.: The granulocytopenic effects of cancer chemotherapeutic agents. *Drugs and Hematologic Reactions. Dimitrov N.V., Nodine, J.H. (eds) New York, Grune and Stratton, 1974 PP. 207-221.*
5. Hahn, G.J., Bateman, J.R.: Five day I. V. infusion with 5-Fluorouracil for gastroenteric carcinoma after failure on weekly 5-FU therapy. *Cancer Chemother. Rep.* 59 : 1177-1179, 1975.
6. Mekori, T., Ther, S., Robinson, E.: Suppression of the mitogenic response to phytohemagglutinin in malignant neoplasia. Correlation with clinical stage and therapy. *J. Nat. Cancer Inst.* 52 : 9-12, 1974.

7. Mullins, G.M., Anderson, P.N., Santos, G.W.: High dose cyclophosphamide therapy in solide tumors. *Cancer* 36 : 1950 - 1958, 1957.
8. Roth, J.A., Eilber, F.R., Morton, D.L.: Effect of adriamycin and high dose methotrexate chemotherapy on in vivo and in vitro cell mediated immunity in cancer patients, *Cancer* 41 : 814-814, 1978.
9. Hers, E.M.: Medication of host defense mechanisms. *Cancer Medicine*. Holland, J.F., Frei, E (Eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, PP 681-699.
10. Kaplan, S.R., Calabresi, P.: Immunosuppressive agents. *N. Engl. J. Med.* 289: 952 - 954, 1973.
11. Schein, P.S., Winokur, S.H.: Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: Long term complications *Ann Intern. Med.* 82, 82 : 84 - 95, 1975.
12. Holland, J.F., Scharlav, C., Gallani, S. et al.: Vincristine treatment of advanced cancer : A cooperative study of 393 cases. *Cancer Res.* 33 : 1258 - 1264, 1973.
13. Friedman, M.A., Carter, S.M.: Serierus toxicities associated with chemotherapy. *Semin, Oncol.* 5 : 193 - 202, 1978.
14. Moure, J.M.B., Whitecar, J.P., Bodey, G.P.: Electroencephalogram changes secondary to asparaginase, *Arch. Neurol.* 23 : 365 - 368, 1970.
15. Duttera, M.J., Bleyer, W.A., Pomeroy, T.C., et al.: Irradiation, methotrexate toxicity and the treatment of meningeal leukaemia. *Lancet* 2 : 703 - 707, 1973.
16. Bleyer, W.A., Drake, J.C., Chapner, B.A.: Methotrexate neurotoxcity. *N. Engl. J. Med.* 290 : 57, 1974.
17. Praga, C. Beretta, G., Vigo, P.L. et al.: Adriamycin cardiotoxicity: A survey of 1273 patients. *Cancer Treat. Rep.* 63 : 827 - 834, 1979.
18. Cortes, E.P., Lutman G., Wanka, J. et al.: Adriamycin cardiotoxicity in adults with cancer. *Clin. Res.* 21 : 412, 1973.
19. Lefrak, E.A., Pitha, J., Rosenheim, S. et al.: Adriamycin cardiomyopathy. *Cancer Chemother. Rep.* 6 (Part 3) : 203 - 208, 1975.
20. Halazun, J.F., Wagner, H.R., Gaeta, J.F. et al.: Daunorubicin cardiac toxicity in children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 33 : 545 - 554, 1974.
21. Von Hoff, D.D., Rozencweig, M., Layard, M. et al.: Daunomycin induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am. J. Med.* 62 : 200 - 208, 1977.
22. Rinehart, J.J., Lewis R.P., Balcerzac, S.P.: Adriamycin cardiotoxicity in man. *Ann. Intern. Med.* 81 : 475 - 478, 1974.
23. Haznedar, R., Tekuzman, G., Kūçūksu, N.: A probable Cardiotoxicity from 5-Flourouracil (NSC-19893). A case report. *Kanser, The Turkish J. Cancer* 6 : 58 - 63, 1976.
24. Blum, R.H., Carter, S.K., Agre, K.: A Clinical review of bleomycin-A new anti-neoplastic agent. *Cancer* 31 : 903-914, 1973.
25. Bonadonna, G., Delena, M., Monfardini, S. et al.: Clinical trials with bleomycin in lymphomas and in solid tumors. *Eur. J. Cancer* 8 : 205-215, 1972.
26. Bhat, K.S.S., Anderson, K.R., Stewart, R.D.H.: Lung disease associated with methotrexate therapy. *Aust. N.Z.J. Med.* 4 : 277 - 280 1974.
27. Rosenow, E.C. III : The spectrum of drug-induced Pulmonary disease. *Ann. intern. Med.* 77 : 977 - 991, 1972.
28. Land, V.J., Sutow, W.W., Fernbach, D.J. et al.: Toxicity of L. asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer* 30: 339 - 347, 1972.

29. Wasserman, T.: The nitrosureas. An outline of clinical schedules and toxic effects. *Cancer Treat. Rep.* 60 : 709-711, 1976.
30. Rodriguez, V., Bodey, G.P., McCredie, KB et al.: Combination 6-mercaptopurine-adriamycin in refractory adult acute leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 462 - 466, 1975.
31. Frei, E III: Methotrexate revisited. *Med. Pediatr. Oncol.* 2 : 227 - 241, 1976.
32. Schein, P.S., O'Connell, M.J., Blom, J., et al.: Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 34 : 993 - 1000, 1974.
33. Lippman, A.J., Helson, C., Helson, E., et al.: Clinical trials of cis-platinum (NSC-119875). *Cancer Chemother. Rep.* 57 : 191-200, 1973.
34. Garnick, M.B., Mayer, R.J.: Acute renal failure associated with neoplastic disease and its treatment. *Semin. Oncol* 5 : 155 - 165, 1978.
35. De Fronzo, R.A., Braine, H., Colvin, O.M. et al: Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. *Ann. Intern. Med.* 78 : 861-869, 1973.
35. Allen, L.M., Creaven, P.J., Nelson, R.L.: Studies on the human pharmacokinetics of iphosphamide, *Cancer Chemother Rep.* 60 : 451 - 458, 1975.
36. Kennedy, B.J.: Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. *Am. J. Med.* 49 : 494 - 494, 1970.
37. Fillastre, J.P., Maitrot, J., Canonne, M.A. et al.: Renal function and alterations in plasma electrolyte levels in normocalcemic and hypercalcemic patients with malignant disease, given an intravenous infusion of mithramycin. *Chemotherapy* 20 : 280 - 275, 1974.
38. Bender, R.A., Young, R.C.: Effects of cancer treatment on individual and generational genetics. *Semin. Oncol.* 5 : 47 - 56, 1978.
39. Richter, P., Calamera, C., Morgenfeld, M.C. et al.: Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer* 25 : 1026 - 1030, 1970.
40. Miller, D.G.: Alkylating agents and human spermatogenesis, *JAMA* 217 : 1662 - 1665, 1971.
41. Cheviakoff, S., Calamera, J.C., Morgenfeld, M. et al: Recovery of spermatogenesis in patients with lymphoma after treatment with chlorambucil. *J. Reprod. Fertil.* 33 : 155 - 157, 1973.
42. Varne, G.L., Fairley, K.F., Hobbs, J.B. et al.: Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N. Engl. J. Med.* 289 : 1159 - 1162, 1973.
43. Sherins, R.J., DeVita, V.T.: Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann. Intern. Med.* 79 : 216-220, 1973.
44. Sherins, R., Winokur, S., DeVita, V.T.: Surprisingly high risk of functional castration in women receiving chemotherapy for lymphoma, *Clin. Res.* 23 : 343, 1975.
45. Çehreli, C., Ruacan, Ş.A., Fırat D., Küçüksu, N.: Hodgkin's disease terminating in cut cell carcinoma of the Lung, *Cancer* 43 : 1507 - 1512, 1979.
46. Sotrel, G., Jafair, K., Lash, A., et al.: Acute leukemia in advanced ovarian carcinoma after treatment with alkylating agents. *Obstet. Gynecol.* 47 : 675 - 705, 1976.
47. Wall, R.J., Clausen, K.P.: Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide, *N. Engl. J. Med* 293: 271-273, 1975.
48. DeVita, V.T., Serpick, A.A., Carbone, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 73 : 881-895, 1970.

49. Rosner, F.: Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy, *Cancer* 37 : 1033 -1036, 1976.
50. Arseneau, J.C., Sponzo, R.W., Levin, D.L. et al.: Nanlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 287 : 119 - 1122, 1972.
51. Arseneau, J.C., Canellos, G.P., DeVita, V.T. et. al.: Recently recognized complications of cancer chemotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 230: 481-488, 1974.
52. Toland, D.M., Coltman, C.A.: Second malignancies complicating Hodgkin's disease : The southwest oncology group experience. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 18 : 351, 1977.
53. Monfardini, S., Brunner, K, Crowher, D. et al.: *Manual of Cancer Chemotherapy, UICC Technical Report Series - Volüm 56, third edition, Geneva 1981, PP 53 - 54.*