



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA TOKSİK MORTALİTE
SIKLIĞI VE BUNA ETKİ EDEN KLİNİK VE DEMOGRAFİK
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem DOĞAN

Adana / 2015



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA TOKSİK MORTALİTE
SIKLIĞI VE BUNA ETKİ EDEN KLİNİK VE DEMOGRAFİK
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih KÖSE

Adana / 2015

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim sırasında sağladıkları imkanlardan dolayı Kurucu Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a, Dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na ve Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a teşekkür ederim.

İç Hastalıkları eğitimim süresince medikal ve sosyal her konuda yardım ve desteğini bizden esirgemeyen ve eğitim sürecimizin başlangıcından son yılına kadar eğitim sorumlumuz olan hocamız Sayın Prof. Dr. Özgür Özyılkan'a, tezime başlarken bilimsel çalışmayı planlama, çalışmaya başlama ve sürdürmeyi öğrenme aşamasında başlangıç adımlarımı beraber attığım, kendi deyimiyle 'bana balık tutmayı öğreten' hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Abalı'ya, tezimi devam ettirip bitirme aşamasında sabırla bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen, tez hocası olmaktan ziyade abi şefkatini hissettiren, ömür boyu saygıyla soru sormaya devam edebileceğimi umduğum Tez Hocam Sayın Doç. Dr. Fatih Köse'ye, her sorunumuz ve sıkıntımızla birebir ilgilenen, yanımızda olan, bilgi ve tecrübelerini her daim bizimle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı sorumlu hocamız Sayın Prof. Dr. Ayşegül Örs Zümrüdal'a, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşma şansını yakaladığımız İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkan'ı hocamız Sayın Prof. Dr. Eftal Yücel'e, eğitimim süresince her birinden çok şey öğrendiğim Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarım, uzman abi ve ablalarım, ihtisasıma ilk başladığım zamanlarda bir abla şefkatiyle beni kucaklayan vicdan, merhamet kavramları ile hekimlik sanatını icra etme arasındaki ince çizgiyi daha iyi algılamama yardımcı olan çok sevdiğim ablam Sayın Uzm. Dr. Cemile Karadeniz'e, tezimin verilerini toplama aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Başkent Üniversitesi Kışla Sağlık Yerleşkesi ayaktan kemoterapi ünitesi sorumlu hemşiresi Sayın Nurşen Kurtoğlu ve ekibindeki güzel insanlar Hemşire Denizhan Demirbağ, Safiye Kevser Erdoğan ve Hatice Yıldız'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve eğitimim süresince her zaman yanımda olan, benden sevgi, şefkat ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım ailem; babam Refik Doğan, annem Zahide Doğan ve kardeşim Ömer Doğan'a, kendi ailemi kurma yolunda ilk adımı attığımız, hayatıma girdiği günden beri sevgi ve desteğini esirgemeyen müstakbel eşim Av. Zafer Ağbuga'ya teşekkür ederim.

Dr. Özlem DOĞAN

ÖZET

Kemoterapi Alan Hastalarda Toksik Mortalite Sıklığı ve Buna Etki Eden Klinik ve Demografik Faktörler

Kemoterapötik ilaçlara bağlı sık görülen yan etkiler sınıf yan etkileri, bulantı, kusma, miyelosupresyon, organ fonksiyon bozuklukları (böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma) ve idiyosinkratik reaksiyonlar olup hastalarda ilave morbidite ve mortalite nedeni olabilmekte ve iyi yönetilemediği zaman hastaların tedavilerinde ciddi aksamalara yol açmaktadır. Literatürde hastaların sosyo-demografik özellikleri ve hastaneye ilk başvuru anındaki klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi ile kemoterapötik ajan kullanımına bağlı oluşan toksisite arasında ilişki olup olmadığı ve bu faktörlerin toksisite oranları üzerinde artırıcı etkisi olup olmadığını sorgulayan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma ile yeni kanser tanısı almış hastaların başvuru anı ve tedavi sürecinde; tümör ve hasta özelliklerinin yanında sosyodemografik özelliklerinin kemoterapi yan etki gelişimi ile ilişkisinin olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan 249 hastanın 114'ü (% 45.8) erkek, 135'i (% 54.2) kadındı. En genç hasta 18 ve en yaşlı hasta 85 yaşındaydı. Hastaların sosyodemografik, tümör ve kemoterapi rejimi özellikleri ile kemoterapi toksisiteleri arasındaki ilişki incelendi. Hastaların eğitim durumu ile hastalarda saptanan mukozit ($p=0.03$), enfeksiyon gelişimi ($p=0.02$) ve trombositopeni ($p=0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Hastaların yaşı ile görülen grad 3-4 kemoterapi toksisitesi ($p=0.001$) ve hematolojik toksisite ($p=0.003$) arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Hastaneye yatırılarak kemoterapi verilen hasta grubunda grad 3-4 toksisite ($p=0.003$), bulantı kusma ($p=0.01$) ve ABY ($p=0.001$) görülme sıklığının arttığı görüldü. Gelenen yerleşim yeri, yakınının desteği, ek hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü ile kemoterapötik toksisiteleri arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda kemoterapi toksisiteleri ile yaş ve eğitim seviyesi dışında diğer sosyodemografik verilerin arasında istatistiksel bir ilişki olmadığını saptadık. Bu sonuçlar sosyodemografik özelliklerin kemoterapi kararında, tümör çeşidi ve tedavi özelliklerinin yanında göz önüne alınması gereken diğer bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, toksisite, sosyodemografik özellikler, morbidite, mortalite

ABSTRACT

Possible Contribution of Sociodemographic Parameters of Cancer Patients to Chemotherapy Related Mortality and Morbidity Rate

Chemotherapy related side effects can be divided into class side effects like the nausea, vomiting, myelosuppression, mucositis, neuropathy, diarrhea and idiosyncratic reactions which can not be predicted before. These side effects can be resulted with significant morbidity and mortality beside the cancer itself. So, choosing patients those who had higher risk of developing significant side effects is one of the key for preventing significant morbidities and even mortality. Although literature is full of data which showed significant relation between tumor, chemotherapy regimens and treatment related toxicities. However, to the best of our knowledge, there is no study that particularly evaluate possible role of sociodemographic characteristic chemotherapy related side effects. The main aim of this study is look for whether some important patient's sociodemographic factors significantly related with chemotherapy side effects or not.

There were 114 (% 45.8) male and 135 (% 54.2) female patients in whole group. Median age was 52 years old (range 18-85). Statistical analysis showed that there were significant relation between educational status and mucositis ($p=0.03$), infection rate ($p=0.02$), and thrombocytopenia ($p=0.01$). Grade 3-4 chemotherapy related side effects ($p=0.001$) and hematological toxicity ($p=0.003$) statistically higher in patients older than 65 years old compared to patients younger than 65 years old. Also, statistical analysis showed significantly increased incidence rate of grade 3-4 chemotherapy related side effects ($p=0.003$), nausea, vomiting ($p=0.01$) and acute renal failure ($p=0.001$) in hospitalized people compared to out-patient clinic. Statistical analysis failed to show any significantly important relation between patients other sociodemographic characteristics and chemotherapy related side effects ($p > 0.05$).

In conclusion, this study showed that only age and educational status had significant effect on chemotherapy toxicities. So, this study suggest that sociodemographic characteristics may be another important factor beside the tumor and treatment characteristics in decision-making process of cancer patients.

Key Words: Chemotherapy, toxicity, sociodemographic characteristics, morbidity, mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemoterapilerin Sık Görülen Yan Etkileri	3
2.1.1. Hematolojik Yan Etkiler.....	3
2.1.2. Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri	5
2.1.2.1. Bulantı Kusma.....	5
2.1.2.2. Oral Komplikasyonlar	7
2.1.2.3. Tat ve Koku Değişiklikleri.....	8
2.1.2.4. İshal	8
2.1.2.5. Kabızlık (Konstipasyon)	9
2.1.2.6. Kolit.....	9
2.1.3. Hepatotoksisite	10
2.1.4. Nefrotoksisite.....	12
2.1.5. Nöropati	13
2.1.6. Cilt Toksisitesi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı	16
3.2. İstatistiksel Analiz.....	16
4. BULGULAR	18
4.1. Hastalara Ait Sosyodemografik Bulgular	18
4.2. Tümör ve Kemoterapi İlişkili Özellikler	20
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
KAYNAKLAR.....	34

EKLER	40
Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu.....	40
Ek 2. Doktor ve Hemşire Tarafından Doldurulması Gereken Anket Formu.....	45



KISALTMALAR

ABVD	: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ANC	: Absolüte Nötrofil Sayısı
Anti HBc	: Hepatit B Core Antikor
AP	: Area Postrema
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CTCAE	: Common Terminology Criteria For Adverse Events
D2	: Dopamin-2
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DPD	: Dihidropirimidin Dehidrogenaz
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organisation For Research and Treatment of Cancer
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
H1	: Histamin-1
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
Hgb	: Hemoglobin
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs-1
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KT	: Kemoterapi
KY	: Kalp Yetmezliği
M1	: Muskarinik-1
NAS	: Normalin Alt Sınırı
NK-1	: Nörokinin-1
NÜS	: Normalin Üst Sınırı
5-FU	: 5-Fluorouracil
5-HT3	: P 5-Hidroksitriptamin (Seratonin)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>SEKİLLER</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.2.1. Hasta tanıları	20
Şekil 4.2.2. Hastaların başvuru anında hastalık yaygınlık durumu	21
Şekil 4.2.3. Uygulanan kemoterapi rejimleri.....	21
Şekil 4.2.4. Kemoterapi esnasında görülen yan etkiler	22
Şekil 4.2.5. Hastalarda görülen hematolojik toksisitenin çeşidi ve derecesi.....	23
Şekil 4.2.6. Kemoterapi esnasında görülen hematolojik toksisite ve G-CSF desteği ihtiyacı.....	23
Şekil 4.2.7. Hastaların tedaviye uyumu.....	24

TABLolar DİZİNİ

<u>TABLolar</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1.1. Kemoterapötik İlaçların Kemik İliği Toksisitesi ve Derecelendirilmesi.....	5
Tablo 2.1.2.1. Kemoterapötik Ajanların Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki Örnekleri ve Derecelendirilmesi	10
Tablo 2.1.3.1. Kemoterapötiklerin Hepatotoksik Etki Örnekleri ve Derecelendirilmesi .	11
Tablo 2.1.4.1. Kemoterapötik Ajanların Nefrotoksik Etkileri ve Derecelendirilmesi.....	12
Tablo 2.1.4.2. Kemoterapötik Rejimlerin Elektrolitler Üzerine Etki Sınıflaması	13
Tablo 2.1.5.1. Kemoterapötik Ajanların Nörotoksik Etkileri ve Derecelendirilmesi.....	14
Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	19
Tablo 4.2.2. Sosyodemografik Veriler, Tümör Özellikleri ve Verilen Kemoterapi Rejimi ile Görülen Toksisiteler Arasındaki İlişki	25

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kemoterapi kullanımı ilk kez nitrozüre molekülünün hematolojik hastalıklarda tamamen tedavi edici etkinliğinin gösterilmesi ile başlamıştır. Solid tümörlerde ise bu yüzyılın başında cerrahinin tek tedavi seçeneği olarak görülmesine rağmen, yüzyıl ortalarından sonra kemoterapi ilaçlarının bilimsel kanıtlara uygun kullanılmasının cerrahi olan hastalarda tekrarları önemli oranda önlediği, ilerlemiş hastalarda ise yaşam süresini anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir (1). Örnek olarak, ilerlemiş kolon kanserinde sadece cerrahi ile beklenen ortalama yaşam süresi 1980'lerde 3-6 ay arası iken, 5-fluorourasil kullanımı sonrası 1990'larda 12-16 aya ve günümüzde ise yeni ajanlarla 40 aya varan ortalama sağ kalımlara ulaşılmaktadır. İleri evre hastalarda radyoterapi ve cerrahi tedavinin yaşam süresine katkısı gösterilemezken kemoterapinin yaşam süresine etkisi olan tek tedavi seçeneği olduğu bir çok klinik çalışmada gösterilmiştir.

Kemoterapinin yaygın olarak onkoloji alanında kullanılması çok çeşitli ve ciddi yan etkileri ve bu yan etkilerle mücadeleyi de beraberinde getirmiştir.

Kemoterapötik ilaçlara bağlı sık görülen yan etkiler sınıf yan etkileri, bulantı, kusma, miyelosüpresyon, organ fonksiyon bozuklukları (böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma) ve idiyosinkratik reaksiyonlar olarak tanımlanabilir. İlaç yan etkileri hastalarda ilave morbidite ve mortalite nedeni olabilmekte ve iyi yönetilemediği zaman hastaların tedavilerinde ciddi aksamalara yol açmaktadır.

İlaç yan etkileri ciddiyetine göre: Grad 1: hafif, Grad 2: orta, Grad 3: şiddetli, Grad 4: hayatı tehdit eden ve Grad 5: ölümlü sonuçlanan olmak üzere 5 katagoriye ayrılmıştır (2). Her bir yan etki ortaya çıkma zamanı, özgüllük ve düzelebilir olmasına göre sınıflandırılmaktadır. İlaç yan etkileri akut (semptomun ani başladığı ve kısa sürede sona erdiği dönem), subakut (seyir ve şiddet bakımından akut ve kronik arası nitelik gösteren dönem, akut dönemi izleyen 2-3 haftalık dönem) ya da kronik olarak sınıflandırılabilir (akut dönemin 3 hafta sonrası) (3). Yan etkiler çoğunlukla ilk kemoterapi sonrası birinci-ikinci hafta arasında görülmektedir. Hastalar tedavi sonrası uygun zamanlarda kontrole çağırılarak hem klinik hem de laboratuvar olarak akut, subakut ve kronik ilaç yan etkileri açısından değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Kemoterapötiklere bağlı toksisite gelişmesinde ilacın plazma konsantrasyonu yanında yaş, performans durumu, öncesinde kemoterapi alma öyküsü olup olmaması, organların kemoterapi öncesindeki fonksiyonel durumu, beslenme (beslenme durumunu değerlendirmek için vücut kitle indeksi kullanılmıştır), başvuru aşamasında hastalık

yaygınlık durumu, hastanın uygun tanı ve tedavi merkezlerine zamanında ulaşımını etkileyen demografik faktörler (yaşanılan yerleşim yeri, eğitim düzeyi, yakınlarının bu süreçte hasta ile ilişkileri, hastanın tedaviye uyumu) etkili olabilmektedir. Kemoterapi uygulanması öncesinde hastayı tüm bu özellikler açısından bir bütün olarak değerlendirmek bireyselleştirilmiş tedavi planı açısından önem taşımaktadır.

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada tekli veya çoklu kemoterapötik rejimin hastalar üzerinde yan etkileri ve sağ kalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastaların sosyo-demografik özellikleri ve hastaneye ilk başvuru anındaki klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi ile kemoterapötik ajan kullanımına bağlı oluşan toksisite arasında ilişki olup olmadığı ve bu faktörlerin toksisite oranları üzerinde arttırıcı etkisi olup olmadığını sorgulayan kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Sonuç olarak prospektif olarak dizayn edilen bu çalışma ile yeni kanser tanısı almış hastaların başvuru anı ve tedavi sürecinde; tümör ve hasta özelliklerinin yanında sosyodemografik bilgileri de incelenmiş ve kemoterapi yan etki gelişimi ile ilişkisine bakılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemoterapilerin Sık Görülen Yan Etkileri

2.1.1. Hematolojik Yan Etkiler

Kemik iliği toksisitesi sistemik kemoterapilerin sık ve doz sınırlayıcı yan etkisidir. Sıklık sırası olarak nötrojeni, trombositopeni ve anemi gelişebilir. Anemi gelişimi açısından; ilacın direkt kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi yanında özellikle platin ilişkili renal hasarlanma (eritropoetin düzeyinde azalma) indirekt yolla anemiye katkıda bulunabilir (4). Kemik iliği baskılanması kullanılan ilacın uygulanma zamanı, sınıfı ve dozuna bağlı değişkenlik gösterir. Antrasiklinler-siklofosfamid kombinasyonu için bu süre 6-12 gün olurken, karmustin grubu ilaçlar için 3-5 haftaya kadar kendini gösterebilir. Hücre siklus spesifik ilaçlar (metotreksat gibi) daha erken dönemde (3-5 gün içinde) kemik iliği toksisitesi oluştururlar. Ayrıca özellikle Deoksiribonükleik Asit (DNA) hasarı yapan kemoterapötik ajanlara bağlı Miyelodisplastik Sendrom, Akut Myeloid Lösemi (AML) ve diğer sekonder maligniteler geç dönemde görülebilecek ciddi yan etkilerdir (5-7). Sitotoksik ve hedefe yönelik tedavilerde değişik derecelerde kemik iliği baskılanması görülebilir. Alkile ediciler ve antimetabolitler daha uzun dönem immünsupresyona yol açarlar (3).

Nötrojeni; absolute nötrofil sayısının (ANC) <1500 hücre/mikroL, ciddi nötrojeni ise absolute nötrofil sayısının < 500 hücre/mikroL olması veya 48 saat içinde < 500 hücre/mikroL olmasının beklendiği durum olarak tanımlanmaktadır (2,8). Sistemik kemoterapi alan hastalarda kemoterapinin toksik yan etkisi ve tedavi ilişkili kateterizasyon nedeniyle bozulan mukozal bütünlük beraberinde bakteri ve/veya fungal invazyon riskini arttırmaktadır. Nötrojenik hastalarda bu durum gerçekleştiğinde nötrofil ilişkili inflamatuvar yanıt yetersiz olabilmekte ölümcül enfeksiyonlara sebebiyet verebilmektedir. Kemoterapi ilişkili nötrojeni enfeksiyona ikincil morbidite ve mortalitede önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9). Grad 3-4 hematolojik toksisite ve beraberinde febril nötrojeni gelişen hastalarda kemoterapi dozunda redüksiyon ve/veya kemoterapinin ertelenmesi gerekebilir. Nötrojeni riskini azaltmak için hastalara Granülosit Koloni Stimule Edici Faktör (G-CSF) verilebilir. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) febril nötrojeni gelişme riski % 20'nin üzerinde olan kemoterapi protokollerinde birincil koruma amaçlı G-CSF desteği verilmesini önermektedir. Daha düşük riskli hastalarda bir kez oluşan febril nötrojeni atağından sonra kemoterapi protokolü sıklığını ve dozlarını düşürmemek için ikincil koruma amaçlı G-CSF

desteği verilmesi önerilmektedir (10,11). Birincil ve ikincil koruma amaçlı G-CSF kullanımını tedavi süresince devam etmelidir (12).

Aşağıda tıbbi onkolojide en sık kullanılan bazı ilaçların hematolojik yan etkileri kısa özetler halinde anlatılmıştır.

Fluoropirimidinler (5-Fluorouracil) kemik iliği üzerine ciddi akut baskılanmaya yol açabilir. 70 yaş üzeri hastalarda bu etki daha belirgindir. Miyelosupresyon 5-7 günler arası lökosit ve trombosit sayısında ani düşmenin ardından 14. günde düzelme ile seyreder. Daha az görülmekle beraber bazı hastalarda kalıtsal polimorfizme bağlı Dihidropirimidin Dehidrogenaz (DPD) eksikliği nedeniyle ilk ve düşük dozlarda ciddi toksisite yaşanabilmektedir (13).

Gemsitabinin hematolojik toksisitesi 3. haftasında doruğa ulaşır ve sonrasında hızlıca düzelir. Tekrarlayan uygulamalarda ilerleyici anemi ortaya çıkabilir. Bunun en başta gelen nedenleri ilacın eritrosit yapımı üzerine doğrudan etkisi ve hemolizin indüksiyonudur (14).

Antifolatlar (metotreksat, pemetreksed) akut dönemde kemik iliği baskılanmasına yol açabilir. Hastalarda asit varlığı, hipoalbuminemi ve etkileşen ilaç kullanımına dikkat edilmesi ve beraberinde B12 ile folik asit desteği toksik etkiyi azaltabilmektedir.

Taksanların (dosetaksel, paklitaksel) önemli ve doz sınırlayıcı yan etkisi nötropenidir. Nötropenin şiddeti ve sıklığı infüzyon süresinin uzaması ile ters, dozun artmasıyla doğru orantılıdır (15). Topotekanın kemik iliği baskılayıcı etkisi irinotekana göre daha yüksektir, bazı çalışmalarda grad 4 nötropeni ve febril nötropeni sıklığı % 79 gibi yüksek oranlara ulaşabilmektedir (16).

Antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin) ve etoposid de kemik iliği baskılanması sık olarak görülebilir. Platinum analoglarında karboplatin kemik iliğini baskılayabilmektedir. Karboplatinin özellikle uzun sürebilen ve doz kısıtlayıcı nitelikte trombositopeni oluşturabilmektedir (17). Etoposid geç toksik etki olarak tedaviden genellikle 2-3 yıl sonra AML'ye yol açabilmektedir (18).

Tablo 2.1.1. Kemoterapötik İlaçların Kemik İliği Toksikitesi ve Derecelendirilmesi

Yan Etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Anemi	Hgb * <NAS** -10.0g/dL; <NAS-6.2 mmol/L; <NAS-100 g/L	Hgb <8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol; <80g/L; transfüzyon endikasyonu	Hayatı tehdit eden acil müdahale gerektiren durum	Ölüm
Kemik iliği hiposelülaritesi	İlımlı hiposelüler veya <=25 % yaşa göre normal selülaritede azalma	Kısmen hiposelüler veya 25-<50 % yaşa göre normal selülaritede azalma	Yaşa göre normal selülaritede >50-<=75 % azalma	2 haftadan daha uzun süren persistan aplastik	Ölüm
Dissemine intravasküler koagülasyon	---	Kanama olmaksızın laboratuvar bulguları	Kanama ile birlikte laboratuvar bulguları	Acil müdahale endikasyonu, hayati tehdit eden durum	Ölüm
Febril nötropeni	---	---	ANC<1000/mm ³ Tek ölçüm 38.3 C ile birlikte veya 1 saatten uzun süren >= 38 C	Acil müdahale endikasyonu, hayati tehdit eden durum	Ölüm
Nötrofil sayısında azalma	<NAS-1500/mm ³ ; <NAS-1.5 x 10e9/L	<1500-1000/mm ³ ; <1.5-1.0 x 10e9/L	<1000-500/mm ³ ; <1.0-0.5 x 10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5 x 10 e9/L	---
Platelet sayısında azalma	< NAS-75.000/mm ³ ; <NAS-75.0 x 10e9/L	<75.000-50.000/mm ³ ; <75.0-50.0 x 10 e9/L	<50.000-25.000/mm ³ ; <50.0-25.0 x 10e9/L	<25.000/mm ³ ; <25.0 x 10e9/L	---

(CTCAE 4.03 - June 14 2010, Kan ve lenfatik sistem bozuklukları, s:3,112)

*Hemoglobin

**Normalin alt sınırı

2.1.2. Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri

2.1.2.1. Bulantı Kusma

Kemoterapi ilişkili emezisde esas olarak nöroanatomi ve nörotransmitterler rol almaktadır. Beyin sapındaki iki bölgenin emetik refleks üzerinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir: kusma merkezi ve area postrema [19-21]. Kusma merkezi medulla üzerinde yerleşmiş efektör nükleus ve anatomik olarak dizilmiş reseptörler topluluğundan oluşmaktadır. Area postrema (AP) 4. ventrikül kaudal ucunda yerleşmiş olan sirkumventriküler bir yapıdır ve 'Kemoreseptör trigger zon' olarak adlandırılır. Bu bölgenin lokalizasyonunun kan beyin bariyerine göre konumu nedeni ile emetik uyaran hem kanda hem serebrospinal sıvı aracılığıyla taşınmaktadır (21). Area postrema bulantı merkezine ulaşan afferent sinyallerin önemli bir kaynağı gibi görünmekte ve muskarinik (M1), dopamin (D2), serotonin (5-HT3), nörokinin-1 (NK1) ve histamin (H1) reseptörlerinin önemli bir yerleşim alanını oluşturmaktadır (22,23). Bu iki merkez dışında özellikle beklenti anksiyetesinde rol oynayabilecek sahalar olan üst beyin sapı ve kortikal yapılardan gelen afferentler de kusma merkezinin uyarıcılarındandır ve bu merkezler, gastrointestinal sistemden başlayıp beyin sapındaki nukleus traktus solitarius veya area postremada sonlanan vagus ve splanklik sinirler aracılığıyla sinyaller almaktadır (19,24). Kemoterapi ilişkili emezis akut, gecikmiş ve beklentisel olarak üçe ayrılır:

Akut emezis: Kemoterapi uygulanması sonrası ilk 24 saat içinde olmaktadır. Etkili bir profilaksinin yokluğunda kusma kemoterapinin ilk 2 saatinde başlayıp 4-6'ncı saatte pik yapmaktadır.

Gecikmiş emezis: Kemoterapi sonrasında 24 saatten daha geç ortaya çıkan kusma gecikmiş emezis olarak adlandırılır. En sık, yüksek doz sisplatin tedavisinde görülebilir. Anti-emetik profilaksi yokluğunda sisplatin uygulamasından 48-72 saat sonra başlar, 5-7. günde ise azalarak kaybolur (25). Gecikmiş emezisde, kusmaların sıklık ve sayısı akut emezise göre daha az olabilir. Gecikmiş emezisin güncel anti-emetik ilaçlar ile kontrol edilmesi daha güç olmaktadır (26). Gecikmiş emezis en sık sisplatin sonrasında görülmekle birlikte karboplatin, siklofosamid, antrasiklinler ve oksaliplatin gibi diğer ilaçlar sonrasında da görülebilmektedir (26,27).

Beklentisel emezis: Bir önceki kemoterapi sonrası bulantı ve kusma şikayeti iyi kontrol edilememiş olan hastalarda görülür. Akut ve gecikmiş emezis kontrol edilebilirse beklentisel emezis daha az klinik problem olacaktır.

Bulantı-kusma açısından prediktif faktörler, kemoterapötik ilaçların emetojenik potansiyeli ve hasta ilişkili faktörlerden oluşmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar emesis potansiyeline göre dörde ayrılmaktadır:

- 1) Yüksek emetojenik yani emetojenik etki oluşturma oranı $> \% 90$
- 2) Orta derecede emetojenik; risk $\% 30- \% 90$ arasında
- 3) Düşük derecede emetojenik; risk $\% 10$ ila $\% 30$ arasında
- 4) Minimal emetik, risk $< \% 10$

Hasta ilişkili faktörler ise:

1) Önceki kemoterapide oluşmuş olan bulantı kemoterapinin indüklediği bulantı kusmada etkilidir.

2) Cinsiyet faktörü (Kadınlar erkeklere göre hassastır.)

3) Yaş (Genç popülasyonda etkilenme oranı yaşlılara göre daha fazladır.)

4) Alkol öyküsü (Alkol kullanım öyküsü olanlar olmayanlara göre kemoterapi ilişkili bulantı kusmaya daha az duyarlıdır.)

5) 5-HT3 reseptör antagonistlerini hızlı metabolize edenler çoğunlukla kemoterapi ilişkili bulantı kusmaya daha duyarlı (28). Aynı şekilde 5-HT3 reseptörlerinde polimorfizm olması da antiemetik ajanların etkinliğini azaltarak bulantıya duyarlılığı arttırmaktadır (29).

6) Kemoterapi ile akut bulantı yaşayan hastalar gecikmiş bulantı yaşamaya eğilimlidirler.

7) Beklenti anksiyetesi önceki kemoterapide başarısız bulantı kontrolü olmuşsa görülür (30,31).

2.1.2.2. Oral Komplikasyonlar

Gastrointestinal sistemin mukozal bütünlüğünün ve/veya fonksiyonunun kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda bozulması önemli bir problemdir. Kanser ve kansere yönelik alınan tedaviler, akut (mukozit, tükürük salgısı değişikliği, tat değişiklikleri, enfeksiyon ve kanama) ve özellikle radyoterapi ile beraber uygulandığında geç dönem yan etkiler (mukozal atrofi, ağız kuruluğu) gibi ağız içi komplikasyonlara yol açabilmektedir (32). Mukozit kendini oral ülserler, disfaji, odinofaji, gastrit, ishal ve malabsorpsiyon şeklinde gösterebilir.

Oral mukozit sitotoksik kemoterapi alan hastaların yaklaşık % 35-40'ını etkiler [33-35]. Kullanılan ilaç, ilaç dozu, ilacın sıklığı ve hasta toleransı gibi birçok faktör mukozitin varlığı ve yaygınlığını etkiler (36). Hücre fazına spesifik kemoterapötik ajanlar (bleomisin, 5-Fluorourasil ve metotreksat) hücre fazına spesifik olmayan ajanlara göre çok daha sitotoksik olup mukozit yapma olasılığı daha yüksektir (37). Metotreksat ve etoposid in tükürük içerisine salgılanıyor olması ağız içi toksisite potansiyelini daha da arttırmaktadır.

Genç insanlar yüksek mitotik aktiviteye sahip oldukları için kemoterapi ilişkili mukozit açısından da epitelial çoğalma hızına bağlı olarak artmış risk altındadırlar (38). Ayrıca hastanın beslenme durumu, ağız bakımı ve hijyeni, malignensinin çeşidi, kemoterapi öncesinde ve esnasında nötropenik olup olmaması, nötropenik ise derecesi, kemoterapi esnasında G-CSF desteği alıp almadığı da stomatit açısından önemli faktörler arasındadır (37,39).

Kemoterapinin mukozit yapıcısı etkisi kemoterapiyi takiben kısa bir süre içerisinde başlar 2-3 gün içerisinde pik yapar. Oluşan erozif mukozit, mukozal bütünlüğün bozulmasına bağlı özellikle nötropenik hastalarda sepsise kadar gidebilen sekonder enfeksiyon gelişimine yol açabilmektedir. Ağrılı lezyonlar analjezik kullanımı ve parenteral nutrisyonel destek ihtiyacını doğurabilir. Trombositopenik hastalarda ek olarak gingival kanamalar tabloya eklenmektedir. İlk etapta bukkal mukoza üzerinde eritem ile başlayıp ağrılı soyulmalar ile sonuçlanabilmektedir. Ağız içerisinde psödomembranlar oluşumuna yol açmakta ve ağrılı lezyonlar nedeniyle oral alımı azaltabilmektedir. Mukozit yönetimi uygun yapılması halinde kendi kendini sınırlayan bir tablo olup kemoterapinin 10 ile 14. günleri arasında tamamen düzelmektedir (40).

Mukoza bütünlüğün bozulmasına bağlı özellikle absolute nötrofil sayısının 1000 hücre/mikroL altına düştüğü durumlarda ağız içinde ikincil enfeksiyonlar sıkça görülmektedir. Bu enfeksiyonların yarısından fazlasını candida albicans geri kalan kısmını herpes enfeksiyonu oluşturmaktadır. Viral enfeksiyonların çoğunluğu yüksek doz kemoterapi alan seropozitif hastalarda Herpes Simpleks Virüs-1 (HSV-1)' in reaktif olması nedeniyle HSV re-enfeksiyonu olarak görülmektedir (41).

Kemoterapi sonrasında trombosit değerlerinde azalmaya bağlı olarak spontan diş eti kanamaları görülebilmekte bu özellikle sayı 15000/mikroL olduğunda daha da belirginleşmektedir (42). Oral hijyen yetersizliği ya da travmatize edilmesi de kanamayı kolaylaştıracak, inflamasyonu tetikleyecektir.

2.1.2.3. Tat ve Koku Değişiklikleri

Kemoterapi alan hastalarda tat ve koku duyularında değişiklikler oluşmakta ve bu hastaların iştahının azalmasına, beslenme problemi yaşamalarına ve kilo kaybetmelerine yol açabilmektedir (43,44). Bu değişiklikler kemoterapi bitiminden sonra zamanla eski haline almaktadır. Meme ve jinekolojik kanser tanısı olup kemoterapi verilen 87 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında hastaların tat alma ve koku duyularının tamamıyla eski şeklini almasının kemoterapi bitiminden sonra 3 ayda olduğu gösterilmiştir (45).

2.1.2.4. İshal

Kemoterapi ilişkili ishal özellikle fluoropirimidinler (5-Fluorouracil, Kapesitabin) ve irinotekan grubunda görülür, doz kısıtlanmasına yol açan major toksisitelere dendir. 5-Fluorouracil (5-FU) ve irinotekan intestinal mukozada harabiyet yapmakta ve epitel hücrelerinin ölümüne sebebiyet vermektedir (46,47). Sonuç olarak immatur sekretuar hücrelerin matur enterositlere oranı artmakta, salgılardan zengin içerik kolona aniden boşalınca kolonun absorptif kapasitesinin üzerine çıkmakta ve diyare ile sonuçlanmaktadır (46,48).

Irinotekan erken ve geç diyare olmak üzere iki farklı mekanizma ile diyare oluşumuna neden olabilmektedir. Erken diyare çoğunlukla molekülün asetilkoline benzemesi nedeniyle kolinerjik etkiye yol açması nedeniyle oluşmaktadır (49). Geç diyare ise sekretuar mekanizmaya ve mukoza üzerine direkt toksik etkiye bağlı oluşmaktadır (50, 51). Irinotekanın intestinal mukoza üzerine yan etkilerinden esas olarak aktif metaboliti SN-38 sorumlu tutulmaktadır (52). SN-38 karaciğerde glukronidasyona uğramakta ve safraya salgılanmaktadır. Konjuge molekül diyareye yol açmamaktadır. Barsaktaki

bakteriler tarafından molekül dekonjuge edildiğinde mukozal hasara yol açmaktadır [46-48]. İrinotekan alan ve Gilbert Sendromu olan hastalarda defektif hepatik glukronidasyon olması nedeniyle toksisite daha şiddetli görülebilmektedir (53).

2.1.2.5. Kabızlık (Konstipasyon)

Haftada 3'ten az dışkılama kabızlık olarak tanımlanmaktadır. Kanser hastalarında da su ve sıvı gıda tüketiminde azalma, analjezik olarak opioid kullanımı, kullanılan antiemetikler kabızlığa yol açabilmektedir (54).

2.1.2.6. Kolit

Kemoterapi ilişkili 3 çeşit kolit tanımlanmıştır: Nötropenik enterokolit, iskemik ve Clostridium Difficile ilişkili kolit. Nötropenik enterokolit, yüksek doz kemoterapi alan nötropenik hastalarda gözlenen asendan kolon ve terminal ileumu tutan, barsak duvarı nekrozuyla seyreden hayatı tehdit edici klinik tablodur. İskemik kolit, dozetaksel ilişkili rejimlerin uygulamasını takiben 4 ile 10 gün içerisinde nötropenik enterokolit benzeri klinik ile kendini gösterir. Clostridium difficile ilişkili kolit kanser hastalarında antibiyotik kullanımı ve hastanede yatmaya bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur. Yoğun paklitaksel kullanılan rejimlerde Clostridium Difficile ilişkili ishal sıklığı artmaktadır (55).

Tablo 2.1.2.1. Kemoterapötik Ajanların Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki Örnekleri ve Derecelendirilmesi

Yan etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Bulantı	Yeme alışkanlığında kayıp olmaksızın iştahsızlık	Belirgin kilo kaybı, malnütrisyon veya dehidrastayon olmaksızın oral alımda azalma	Oral kalori alımında tüple beslenme, TPN* veya hospitalizasyon	---	---
Oral (ağız içi) dizestezi	Oral alımı engellemeyecek ılımlı rahatsızlık hissi	Oral alımı etkileyecek ağrı	Fonksiyonu kısıtlayıcı ağrı, tüple besleme veya TPN	---	---
Oral kanama	İlımlı müdahale gerektirmeyen	Semptomatik, medikal müdahale veya minör koterizasyon	Transfüzyon, radyolojik, endoskopik veya elektif operatif müdahale endikasyonu	Hayatı tehdit eden acil müdahale gerekliliği	Ölüm
Kusma	24 saat içinde 5 dakika arayla 1-2 epizod	24 saat içinde 5 dakika arayla 3-5 epizod	24 saat içinde 5 dk arayla ≥ 6 epizod; tüple besleme, TPN veya hospitalizasyon endikasyonu	Hayatı tehdit eden acil müdahale gerekliliği	Ölüm
İshal	Bazale göre dışkılama sayısının <4 artması, ostomi den gelenin bazale göre artışı	Bazale göre dışkılama sayısının 4-6 artması, ostomi den gelenin bazale göre artışı	Bazale göre dışkılama sayısının ≥ 7 artması, ostomi den gelenin bazale göre artışı, inkontinans, hospitalizasyon endikasyonu	Hayatı tehdit eden acil müdahale gerekliliği	Ölüm
Kabızlık	Diyetle, dışkı yumuşatıcı laksatif veya enema ile kontrol edilebilen semptomlar	Düzenli laksatif ve enema kullanılmasına rağmen ısrarcı semptomlar	Obstipasyon, elle boşaltım gerektiren	Hayatı tehdit eden acil müdahale gerekliliği	Ölüm

(CTCAE 4.03 - June 14, 2010: Gastrointestinal sistem bozuklukları, s:32,33,46)

*Total Parenteral Nutrisyon

2.1.3. Hepatotoksisite

Sitotoksik kemoterapi alan hastalarda hepatotoksisite sık olmayan fakat ciddi yan etkilerdendir. Her kemoterapi öncesinde karaciğer fonksiyon testlerinin yakın takibi önerilmektedir. İlaç ilişkili hepatotoksisite, direkt karaciğer üzerine toksik etki ve idiosenkrazik olarak gelişebilir. Ayrıca ender olarak immün ilişkili ya da metabolik nedenlere bağlı toksisite görülebilmektedir (56).

Hepatik hasar endotel hasarı, inflamasyon ve/veya intrahepatik kolestaz ve venooklüzif hastalık olarak kendini gösterebilmektedir. Venooklüzif hastalık küçük hepatik venlerin subendotelial fibrin tarafından tıkanması sonucunda oluşmaktadır. Konjesyona ve hepatik hücrelerin ölümüne yol açabilmektedir. Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin (ABVD) rejimi alan Hodgkin Lenfoma hastalarında daha sıklıkla rapor edilmiştir (57,58). Karaciğer metastazı olan kolorektal karsinomu olan hastalarda

kullanılan irinotekan veya oksaliptatin ile kombine olarak kullanılan 5-FU kombinasyonunda da hepatosteatoz veya venooklüzif hastalık benzeri klinik tablo oluşturmaktadır (59).

Klinik olarak kemoterapi ilişkili hepatotoksisite asemptomatik karaciğer enzimlerinde bozulmadan akut hepatit tablosuna kadar değişken klinik gösterebilmektedir (60). Hepatik hasar açısından değerlendirme transaminazlar (Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz), bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) ölçümü yapılarak değerlendirilebilir. Transaminazların yükselmesi karaciğer hasarını gösterirken, ALP ve bilirubin yüksekliği kolestazi göstermektedir. Tümör metastazını ve ilaç reaksiyonlarını birbirinden ayırtetmek gerekir. Bunun için görüntüleme yöntemleri (abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi) gerekirse hasarın boyutlarını anlamak açısından karaciğer biyopsisi gerekebilir (61).

Hepatit B Virüs (HBV) ve Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu sistemik kemoterapi sonrasında reaktive olabilmektedir. HCV enfeksiyonuna yönelik önleyici bir tedavi bulunmamaktadır. Hepatit C aktivasyonuna Hepatit B'ye göre daha az rastlanmaktadır (62). HCV enfeksiyonu venooklüzif hastalık riskini arttırmaktadır. Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) pozitif olan hastalarda profilaktik antiviral tedavi uygulanması reaktivasyonu büyük ölçüde azaltmaktadır ve kullanılması önerilmektedir (63). Miyelosupresif tedavi alması planlanan hastalarda HBV enfeksiyonu açısından HBsAg ve Hepatit B core antikör (anti-HBc) bakılmalı ve herhangi birinin pozitif saptanması halinde profilaktik anti-viral tedavinin başlanması önerilmektedir. Tedavinin devamı boyunca ve tedavi bitiminden bir süre sonrada önleyici tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Tablo 2.1.3.1 Kemoterapötiklerin hepatotoksik etki örnekleri ve derecelendirilmesi

Yan etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Alanin aminotransferaz artışı	>NÜS*-1.5 x NÜS	>1.5-2.5 x NÜS	>2.5 x NÜS	>20.0 x NÜS	---
Aspartat aminotransferaz artışı	>NÜS -3.0 x NÜS	>3.0-5.0 x NÜS	>5.0-20.0 x NÜS	>20.0 x NÜS	---
Alkalen Fosfataz artışı	>NÜS-2.5 x NÜS	>2.5-5.0 x NÜS	>5.0-20.0 x NÜS	>20.0 x NÜS	---
Kan bilirubin artışı	>NÜS-1.5 x NÜS	>1.5-3.0 x NÜS	>3.0-10.0 x NÜS	>10.0 x NÜS	---

(CTCAE 4.03 - June 14, 2010 s:107)

*Normalin üst sınırı

2.1.4. Nefrotoksisite

Kemoterapötik ajanlar böbrek anatomisini oluşturan glomerül, tübül, vasküler yapılar ve interstisyumu etkileyerek serum kreatinin düzeyinde hafif artışa yol açabileceği gibi akut böbrek yetmezliği gibi ciddi klinik tablolara da yol açabilmektedir. Birçok kemoterapötik ajan az veya çok böbrekten atılmakta ve oluşabilecek bir fonksiyon bozukluğu halinde ilaçların atılımı azalacağından sistemik toksisite ihtimali artacaktır. Eksternal kayıplar ve 3. boşluğa kaçış (asit, effüzyon vs) neticesinde intravasküler volümde azalma, nefrotoksik ilaçların aynı anda kullanımı ve üriner traktusun taş veya tümör tarafından daraltılması ya da tam tıkanması nefrotoksisite açısından risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Tablo 2.1.4.1. Kemoterapötik Ajanların Nefrotoksik Etkileri ve Derecelendirilmesi

Yan etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Akut Böbrek Hasarı	Kreatinin artış seviyesi >0.3 mg/dL; kreatinin 1.5-2.0 x bazalin üstü	kreatinin 2 - 3 x bazalin üstü	kreatinin >3 x bazal veya >4.0 mg/dL; hospitalizasyon endikasyonu	Hayati tehdit eden durum diyaliz endikasyonu	Ölüm
Kronik Böbrek Hasarı	eGFR* veya CrCl (kreatinin klirens) <NAS**-60 ml/dk/1.73 m ² veya proteinüri 2+; idrar protein / kreatinin >0.5	eGFR veya CrCl 59 - 30 ml/dk/1.73 m ²	eGFR veya CrCl 29-15 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl <15 ml/dk/1.73 m ² ; diyaliz veya böbrek nakli endikasyonu	Ölüm
Kreatinin artışı	>1 - 1.5 x bazal değer; >NÜS* ** -1.5 x NÜS	>1.5 - 3.0 x bazal değer; >1.5 -3.0 x NÜS	>3.0 bazal değer; >3.0 - 6.0 xNÜS	>6.0 x NÜS	---
Hiperkalemi	>NÜS- 5.5 mmol/L	5.5-6.0 mmol/L	6.0-7.0 mmol/L; hospitalizasyon endikasyonu	>7.0 mmol/L; hayati tehdit edici	Ölüm
Hipokalemi	<NAS-3.0 mmol/L	NAS-3.0 mmol/L, Semptomatik müdahale gerekli	<3.0-2.5 mmol/L; hospitalizasyon endikasyonu	<2.5 mmol/L; hayati tehdit edici durum	Ölüm

(CTCAE 4.03 - June 14, 2010 ,s:147)

*Estimated Glomerular Filtration Rate

**Normalin alt sınırı

***Normalin üst sınırı

Tablo 2.1.4.2. Kemoterapötik Rejimlerin Elektrolitler Üzerine Etki Sınıflaması

Yan etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hipernatremi	>NÜS*-150 mmol/L	>150-155 mmol/L	>155-160 mmol/L; hospitalizasyon endikasyonu	>160 mmol/L; hayatı tehdit eden durum	Ölüm
Hiperürisemi	>NÜS-10 mgr/dL (0.59 mmol/L)	---	>NÜS-10 mgr/dL (0.59 mmol/L)	>10 mgr/dL; >0.59 mmol/L; hayati tehdit edici	Ölüm
Hipokalsemi	Düzeltilmiş kalsiyum <NAS**-8.0 mgr/dL; <NAS-2.0 mmol/L; İyonize kalsiyum < NAS-1.0 mmol/L	Düzeltilmiş kalsiyum <8.0-7.0 mgr/dL; <2.0-1.75mmol/L; İyonize kalsiyum < 1.0-0.9 mmol/L; Semptomatik	Düzeltilmiş kalsiyum <7.0-6.0 mgr/dL; <1.75-1.5 mmol/L; İyonize kalsiyum < 0.9-0.8 mmol/L; hospitalizasyon endikasyonu	Düzeltilmiş kalsiyum <6.0mgr/dL; <1.5mmol/L; İyonize kalsiyum < NAS-0.8mmol/L; Hayatı tehdit edici durum	Ölüm
Hiponatremi	<NAS-130 mmol/L	---	<130-120 mmol/L	<120 mmol/L (hayatı tehdit edici durum)	Ölüm
Hipomagnezemi	<NAS-1.2 mgr/dL; <NAS-0.5 mmol/L	<1.2-0.9 mgr/dL; <0.5-0.4 mmol/L	<0.9-0.7 mgr/dL; <0.4-0.3 mmol/L	<0.7 mgr/dL; <0.3 mmol/L; hayatı tehdit edici	Ölüm
Hipofosfatemi	<NAS-2.5 mgr/dL; <NAS-0.8 mmol/L	<2.5-2.0 mgr/dL; <0.8-0.6 mmol/L	<2.0-1.0 mgr/dL; <0.6-0.3 mmol/L	<1.0 mgr/dL; <0.3 mmol/L; hayatı tehdit edici	Ölüm
Hiperkalsemi	Düzeltilmiş serum kalsiyumu >NÜS- 11.5 mg/dL; >ULN -2.9 mmol/L	Düzeltilmiş serum kalsiyumu >11.5-12.5mg/dL; >2.9-3.1 mmol/L; iyonize kalsiyum >1.5-1.6 mmol/L; Semptomatik	Düzeltilmiş serum kalsiyumu >12.5-13.5 mg/dL; >3.1-3.4 mmol/L; iyonize kalsiyum >1.6-1.8 mmol/L; hospitalizasyon endikasyonu	Düzeltilmiş serum kalsiyumu >13.5 mg/dL; >3.4 mmol/L; iyonize kalsiyum >1.8 mmol/L; hayatı tehdit edici	Ölüm

(CTCAE 4.03 - June 14, 2010, s:116,117)

*Normalin üst sınırı

**Normalin alt sınırı

2.1.5. Nöropati

Nöropati kemoterapötik ilaca, uygulanan doza ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişen insidanda görülür. Birçok kemoterapötik ajanda nöropati simetrik, uç kısımları tutar ve eldiven çorap benzeri tutulum yapar. Daha çok duysal sinir uçlarını tutar. Platin bazlı rejimler nöropati etkisi belirgin ilaç gruplarındandır. Kümülatif olarak 300 mg/m² dozunu alan hastalarda gelişir ve doz 500-600 mgr/m² ye çıktıkça objektif olarak nöropati bulguları gözlenir [64-66]. Sisplatin aksonal nöropatiye yol açar ki bu çoğunlukla büyük myelinli duyu liflerini etkiler. Primer olarak dorsal kök tutulumu yapar. Çoğunlukla parestezi ve ağrı ile kendini belli eder. El ve ayaklarda distalden başlayıp proksimal yayılım gösterir. En erken gözlenebilir bulgusu vibrasyon duyusunda kayıptır (64). Tedavinin uzaması semptomları ilerletebilir, derin tendon refleksinde kayıp ve daha proksimalde vibrasyon duyusunun kayıplarının olmasına yol açabilmektedir. Paklitaksel ise çoğunlukla duysal sinir liflerini tutarak nöropati yapar. Ellerde ve ayaklarda yanma

hissine yol açar, refleks kayıpları görülür. Nörotoksik etki 1000 mgr/m² dozunda görülür (67). İlk doz olarak 250 mgr/m² ve daha üstünde ilaç alan hastalarda ilk doz sonrasında da semptomlar oluşabilir. Paklitaksel özellikle proksimal kasları tutan motor nöropatiye de yol açabilir (68). Oluşan bu motor nöropati grade 3-4 kadar şiddetli olabilir. Vinka alkaloidleri hem motor hem duyu liflerini tutar. Parmak uçları ve ayaklarda parestezi ile başlar, beraberinde ağrı veya kas krampları olabilir, uygulanan doz tedavinin ilerleyen dönemlerinde kümülatif olarak 30 ile 50 mgr aralığını bulduğunda semptomlar artar (69). Oluşan nöropati çoğunlukla doz ilişkilidir. Yaşlı ve kaşektik hastalarda nöropati oluşumuna eğilim vardır. Vinkristin alan hastalarda otonom nöropati sıklığı da oldukça fazladır. Hastaların % 50 sinde karın ağrısı ve kabızlık olabilmekte nadir de olsa paralitik ileus görülebilmektedir (70). Vinkristin bazen kranial sinirleri de içine alan fokal mononöropati de yapabilir. En yaygın olarak da okülomotor sinir tutulumu görülür.

Tablo 2.1.5.1. Kemoterapötik Ajanların Nörotoksik Etkileri ve Derecelendirilmesi

Yan etki	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Periferik motor nöropati	Asemptomatik, klinik ve diagnostik gözlem,müdahale endikasyonu yok	Kısıtlayıcı semptomlar	Kısıtlayıcı yardımcı alet kullanımı gerektiren ciddi semptomlar	Hayati tehdit edici,acil müdahale endikasyonu	Ölüm
Periferik duysal nöropati	Asemptomatik; derin tendon reflekslerinin kaybı veya parestezi	Kısıtlayıcı semptomlar	Özbakımı kısıtlayan ilerlemiş semptomlar	Hayati tehdit eden acil müdahale endikasyonu	Ölüm

(CTCAE 4.03 - June 14, 2010, s:137)

2.1.6. Cilt Toksisitesi

Cilt ve mukozal hücrelerin sürekli kendini yenileme ihtiyacı olması sistemik kemoterapiler sonrası ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Sistemik ve lokal kanser tedavileri deri, muköz membranlar, saç ve tırnaklarda değişikliklere yol açabilir [71-73]. Kanser tedavisi görmekte olan bir hastada dermatolojik lezyonlar saptandığında bu tedavinin yan etkisi olabilir fakat diğer nedenler de ayrıca tanıda düşünölmelidir. Bunlar ilaçlara karşı gelişen cilt reaksiyonları, önceden var olan bir durumun alevlenmesi, selülit, paraneoplastik durumlar, graft-versus host hastalığı veya beslenme bozukluğuna bağlı vitamin eksiklikleridir.

En sık görölen yan etki ciltte kuruluk hissi ve kaşıntıdır. Alkilleyici ajanlar çoğunlukta olmak üzere sitotoksik ilaç alan hastalarda deri, tırnaklar ve müköz membranlarda renk değişikliklerine yol açmaktadır (74). Renk değişikliği alan lokalize

olabileceği gibi yaygın da olabilir. Çoğunlukla ilaç bırakıldığında geçer ancak nadir de olsa siklofosamid kullanımı sonrasında görülen gingival marjin hiperpigmentasyonu gibi geçmesi zaman alabilir ya da kalıcı olabilir (75).

5-FU kullanımında özellikle güneşe maruz kalınan alanlarda lokal veya diffüz gözlenebilen cilt renginde, tırnak yatağında, dil ve ağız boşluğunda koyulaşma gözlenebilmektedir. 5-FU ilişkili renkte koyulaşma haftalar, aylar sonra düzelebilir ancak bazı vakalarda tırnaklarda renk değişikliği yıllar boyu sürebilir [76-78]. Pegile lipozomal doksürobusin, metotreksat, prokarbazin ve busulfan 5-FU benzer mekanizmalar ile ciltte renk değişikliğine yol açabilir (79). Renk değişikliği cildin anatomik özellikleri ile değişiklik gösterebilir. 5-FU'e ek olarak tiotepa, ifosfamid ve dosetakselde ciltteki adeziv alanlarda; sisplatin, hidroksiüre, bleomisin ve daunorubisinde de ciltteki travma ve basınca maruz kalan alanlarda hiperpigmentasyon gözlenebilmektedir (71).

Birçok kemoterapi ajanı kullanımı sonrasında ultraviolet (UV) ışığa artmış hassasiyet mevcuttur (71,80-83). Fototoksik reaksiyon güneş ışığına maruziyeti izleyen saatler dakikalar sonra kendini eritem ile gösterir. İmmunolojik olmadığı için güneşten korunmuş alanlarda görülmez. Fotoallerjik reaksiyon, bir tip 4 hipersensitivite reaksiyonudur, güneş ışığına maruziyetten 24 saat sonra en erken başlar. Maruziyet olmayan alanlarda da görülebilir ve eritemden daha çok dermatite neden olur.

El-ayak cilt reaksiyonu, el-ayak sendromu olarak da adlandırılır. Avuç içi ve ayak tabanlarında batma hissi ile başlar. Bunu ödem, gerginlik hissi, simetrik eritem izler. Korunmuş alanlar olabilir. Etkilenmiş alanlarda ağrı, solukluk, büllöz oluşum ve soyulma görülebilir [84-86]. El-ayak sendromu, özellikle sitarabin ve kapesitabin sonrası görülür ve doz bağımlıdır.

Kemoterapötiklerin en sık toksisitelerinden biri de alopesidir. Saçlar ve vücut kılları genellikle ilaç verilmesini takiben 2-4 hafta içerisinde dökülür. Sıklıkla antrasiklinler, alkile ediciler ve nitrozürelere bağlı olarak görülür ve geri dönüşümlüdür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel ve prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Mayıs 2014 - 31 Ekim 2014 tarihleri arasında tür ayrımı yapılmaksızın yeni kanser tanısı alan ve kemoterapi başlanan hastalar dahil edildi. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Deneysel/Klinik Araştırma İlkeleri ve Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no:KA14/124). Çalışma verilerinin toplanmasına Başkent Üniversitesi Etik Kurul onayı alınması sonrası başlandı. Hastalardan aydınlatılmış onam (EK-1) alınması sonrasında ekte belirtilen anket formu kemoterapi hemşiresi ve doktor tarafından dolduruldu (EK-2). 1 Mayıs 2014 tarihinden itibaren 6 ay boyunca yeni tedavi başlanan hastalar belirlendi. Çalışmaya toplamda 249 hasta dahil edildi. 6. ayın sonunda (31 Ekim 2014) çalışmaya hasta dahil etme işlemi sona erdirildi. Sonraki 6 ay boyunca hastalar ankette belirlenmiş olan sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, gelinen yerleşim yeri, ek hastalık öyküsü, sekonder malignensi varlığı, ek ilaç kullanım öyküsü, yakınının tedaviye aktif katılımı, kemoterapiyi yataklı servisten mi ayaktan tedavi ünitesinde mi aldığı), laboratuvar verileri (geliş tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ile tedavi sürecinde en düşük tam kan sayımı değerleri, en yüksek organ fonksiyon testleri), hastalık geliş evresi ve tedavi sonrası hasta sağkalımı, tedavi süresince gözlenen toksisiteler (kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal sistem toksisitesi, kardiyak toksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, nöropati ve cilt toksisitesi) açısından takip edildi. Toksisite görülüp görülmediği görüldüyse derecelendirilmesi için Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) olarak bilinen uluslar arası derecelendirme sistemi kullanıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar verilerine ulaşabilmek için hastane otomasyon sistemi kullanıldı. 6 aylık izlem süreci bitiminde toplanmış verilerle istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS programından yararlanıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Sürekli değişkenler veri dağılımının homojen olup olmamasına göre parametrik

ve non-parametrik testler kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki- Kare testi ya da Fisher testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Hastalara Ait Sosyodemografik Bulgular

Çalışmaya toplamda 249 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar 1 Mayıs 2014 ile 31 Ekim 2014 arasında yeni kanser tanısı alan ve kemoterapi başlanan hastalardı. Çalışmaya alınan 249 hastanın 114'ü (% 45.8) erkek, 135'i (% 54.2) kadındı. En genç hasta 18 ve en yaşlı hasta 85 yaşındaydı.

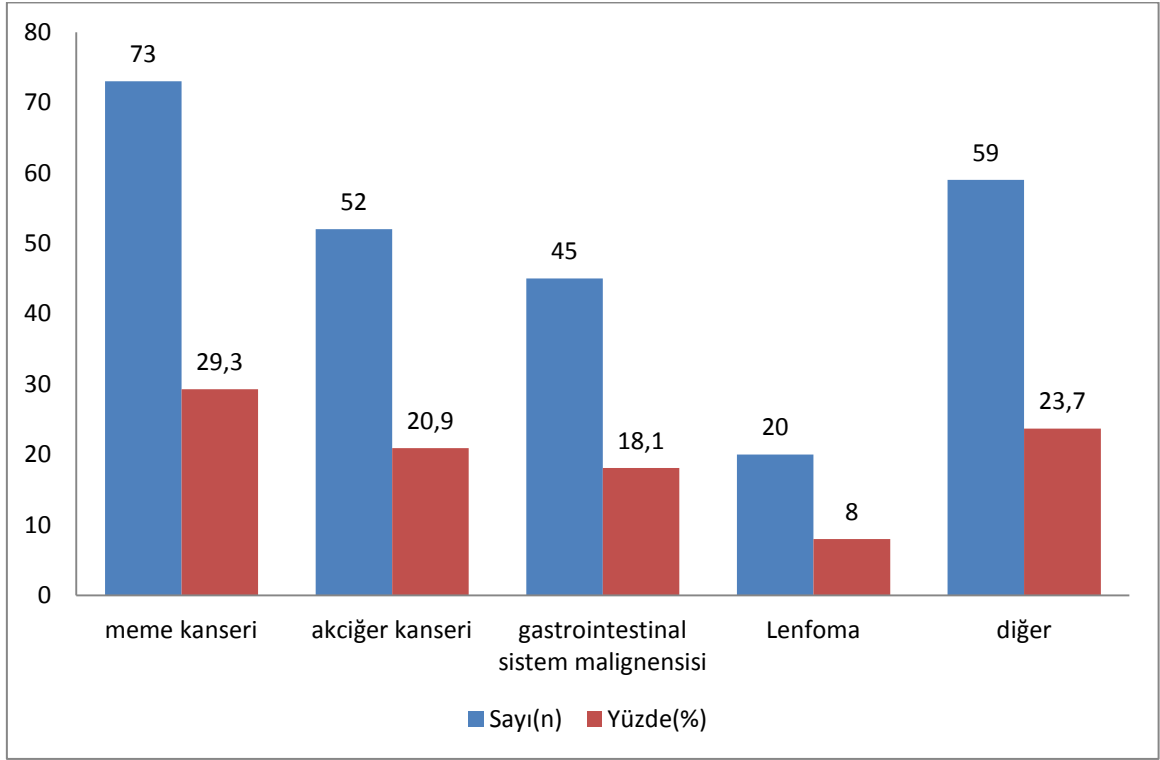
Eğitim seviyesi; okumamış, ilkokul mezunu ya da ortaokul mezunu olan hasta grubu ortaokul ve altı, lise ve üniversite mezunu olarak gruplandırıldı. Ortaokul ve altı eğitim düzeyinde olan 157 (% 63.4), lise ve üzerinde eğitim düzeyi olan 92 (% 36.6) hasta vardı. Hastaların gelinen yerleşim yerlerine göre dağılımı ise; ilçe ve köyden gelen hasta sayısı 149 (% 59.8), il merkezinden başvuran hasta sayısı 100 (% 40.2) idi. Hastaların 108'inde (% 43.8) eşlik eden hastalık öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan 91'inde (% 37.1) ek ilaç kullanımı saptandı. Daha önceden kanser öyküsü olan hasta sayısı 10 (% 4.2) du. Hasta yakınlarının tedavi sürecine aktif katılımı hastanın tedavi dönemlerine eşlik edip etmediklerine göre değerlendirildi ve 246 (% 98.8) hastanın tedavi sürecinde yakınlarının da yanında olduğu saptandı. Hastanemiz yatarak ve ayaktan tedavi ünitelerinde tedavi uygulamaları değerlendirildiğinde çalışma sürecinde 249 hastanın 227'sinin (% 91.2) ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi alırken 22'sinin (% 8.8) yataklı serviste yatarak tedavi aldığı saptandı. Hastaların başvuru anında Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru açısından değerlendirilmesinde; hastalardan 74'ü (% 52.5) ECOG 0, 51'i (% 36.2) ECOG 1,14'ü (% 9.9) ECOG 2, 2'si (% 1.4) ECOG 3 olarak saptandı.

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Hasta sayısı	Sayı(n)	Yüzde(%)
Yaş		
Ortanca	52.9 (18-85)	...
Cinsiyet		
Kadın	135	54.2
Erkek	114	45.8
Eğitim durumu		
Ortaokul ve altı	157	63.4
Lise ve üzeri	92	36.6
Gelinen yerleşim yeri		
İlçe ve köy	149	59.8
İl	100	40.2
Yakınlarının tedavi sürecinde aktif katılımı		
Var	246	98.8
Yok	3	1.2
Ek hastalık öyküsü		
Var	108	43.8
Yok	141	56.2
İlaç kullanım öyküsü		
Var	91	37.1
Yok	158	62.9
Saptanmış malignensi öyküsü		
Var	10	4.8
Yok	239	95.2
Kemoterapi alınan yer		
Ayaktan tedavi ünitesi	227	91.2
Yataklı servis	22	8.8
Hastanın geliş ECOG perfomans skoru		
ECOG 0	74	52.5
ECOG 1	51	36.2
ECOG 2	14	9.9
ECOG 3	2	1.4

4.2. Tümör ve Kemoterapi İlişkili Özellikler

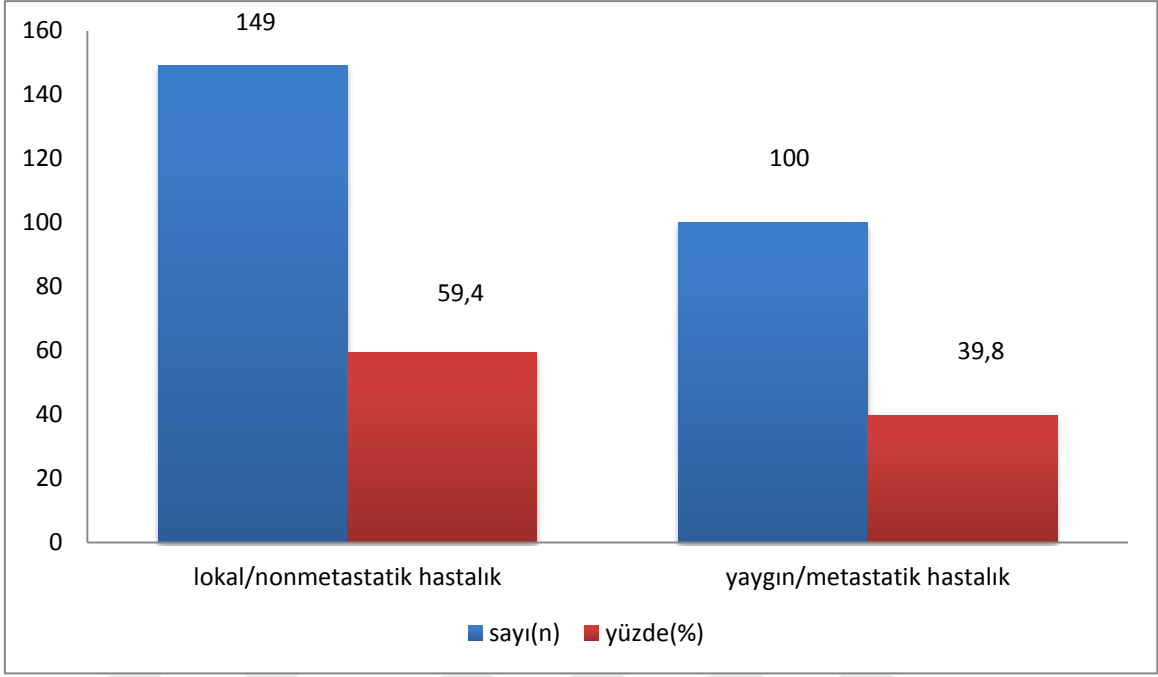
Çalışmaya alınan 249 hastanın 73'ü (% 29.3) meme kanseri, 52'si (% 20.9) akciğer kanseri, 45'i (% 18.1) Gastrointestinal Sistem Malignensisi, 20'si (% 8) Lenfoma, 59'u (% 23.7) diğer malignensiler (baş boyun tümörleri, genitouriner sistem tümörleri, bağ-yumuşak doku tümörleri) idi (Şekil 4.2.1).



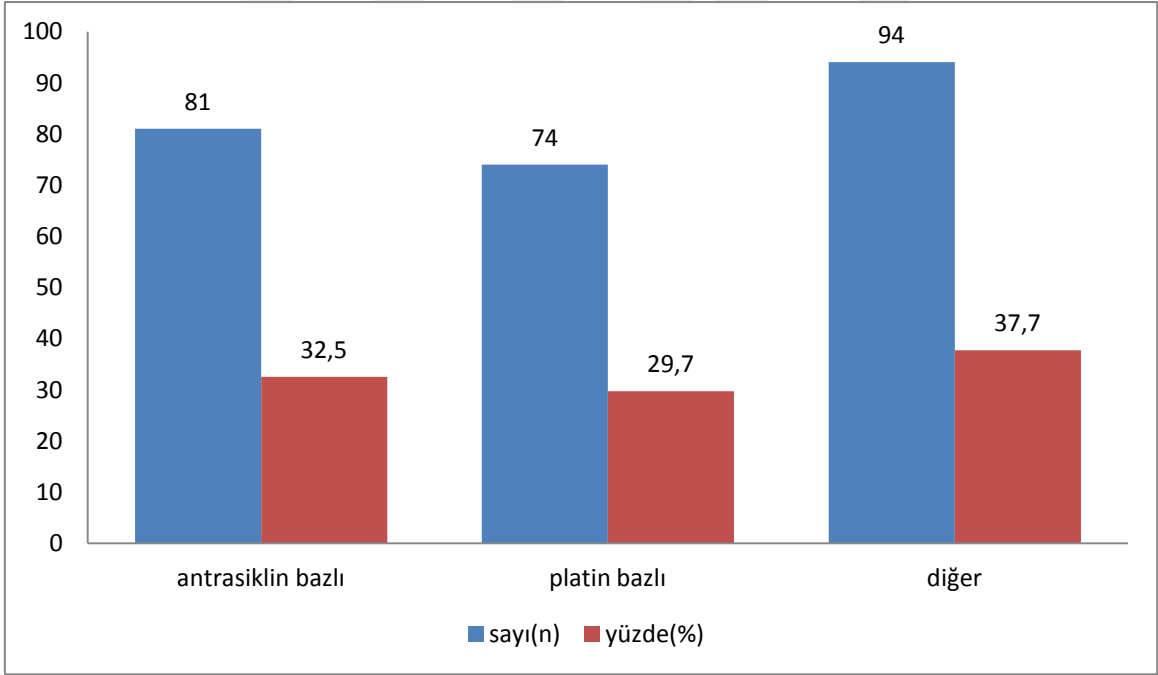
Şekil 4.2.1. Hasta tanıları

Hastaların başvuru anındaki hastalık yaygınlık durumunda ise lokal/nonmetastatik (uzak organ tutulumu ya da lenf nodu metastazı olmayan) hastalığı olan hasta sayısı 149 (% 59.4), metastatik/yaygın hastalık tutulumu olan hasta sayısı 100 (% 39.8) idi (Şekil 4.2.2). Kemoterapi başlanan hastaların 241'ine (% 96.8) 1.basamak tedavi başlanırken 8'ine (% 3.2)

2. basamak tedavi başlanmıştı. Uygulanan kemoterapi rejimleri ise antrasiklin bazlı, platin bazlı ve diğer tedavi protokolleri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hasta sayısı 81 (% 32.5), platin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hasta sayısı 74 (% 29.7) ve bunlar dışında tedavi alan hasta sayısı 94 (% 37.7) idi (Şekil 4.2.3).

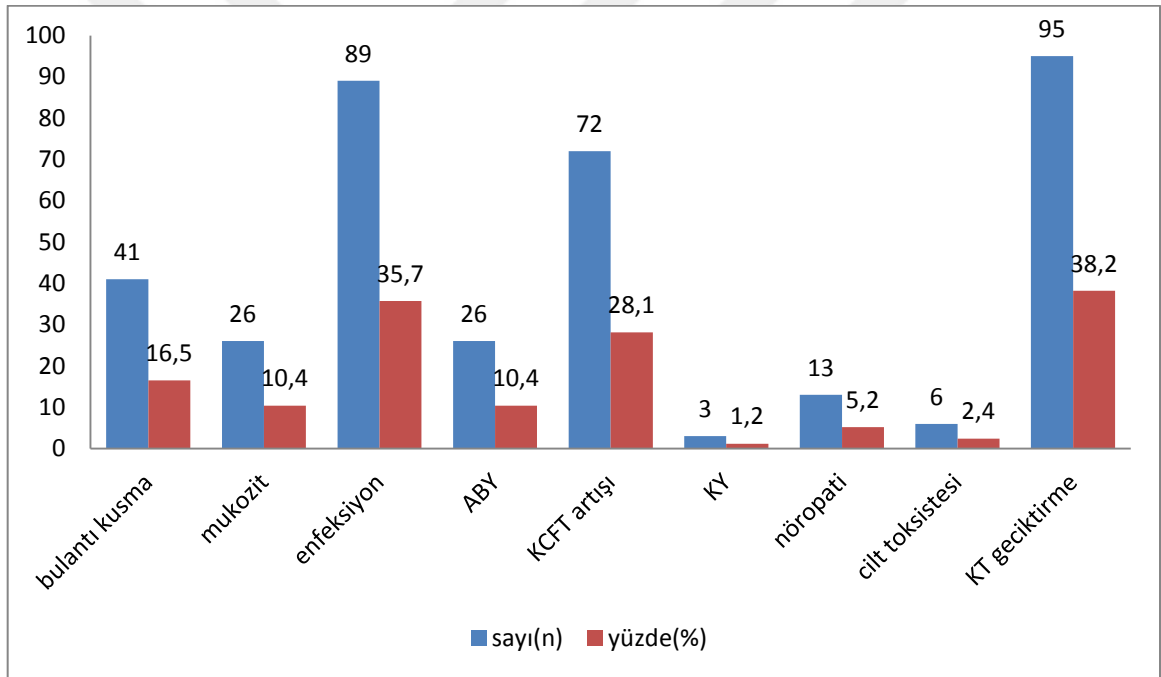


Şekil 4.2.2. Hastaların başvuru anında hastalık yaygınlık durumu



Şekil 4.2.3. Uygulanan Kemoterapi rejimleri

Kemoterapi alan hastaların 227'sinde (% 91.2) toksisite saptanmış olup 22'sinde (% 8.8) toksisite saptanmamıştır. Toksikite görülen hastaların ise 103'ünde (% 41.4) grad 3-4 toksisite olduğu izlenmiştir. Hastalarda kemoterapi süresince görülen kemoterapötik toksisitesine sekonder yan etkiler bulantı kusma, mukozit, enfeksiyon gelişip gelişmediği, Akut Böbrek Yetmezliği (ABY), Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Artış (KCFT artışı), Kardiyak Yetmezlik (KY), nöropati gelişimi, cilt toksisitesi, yan etkilerden dolayı kemoterapi (KT) gecikmesi olup olmadığı olarak gruplandırılmıştı. Hastaların 41'inde (% 16.5) bulantı, 26'sında (% 10.4) mukozit, 89'unda (% 35.7) enfeksiyon, 26'sında (% 10.4) ABY, 72'sinde (% 28.1) KCFT artışı, 3'ünde (% 1.2) KY, 13'ünde (% 5.2) nöropati, 6'sında (% 2.4) cilt toksisitesi, 95'inde (% 38.2) KT gecikmesi olduğu görüldü. (Şekil 4.2.4)

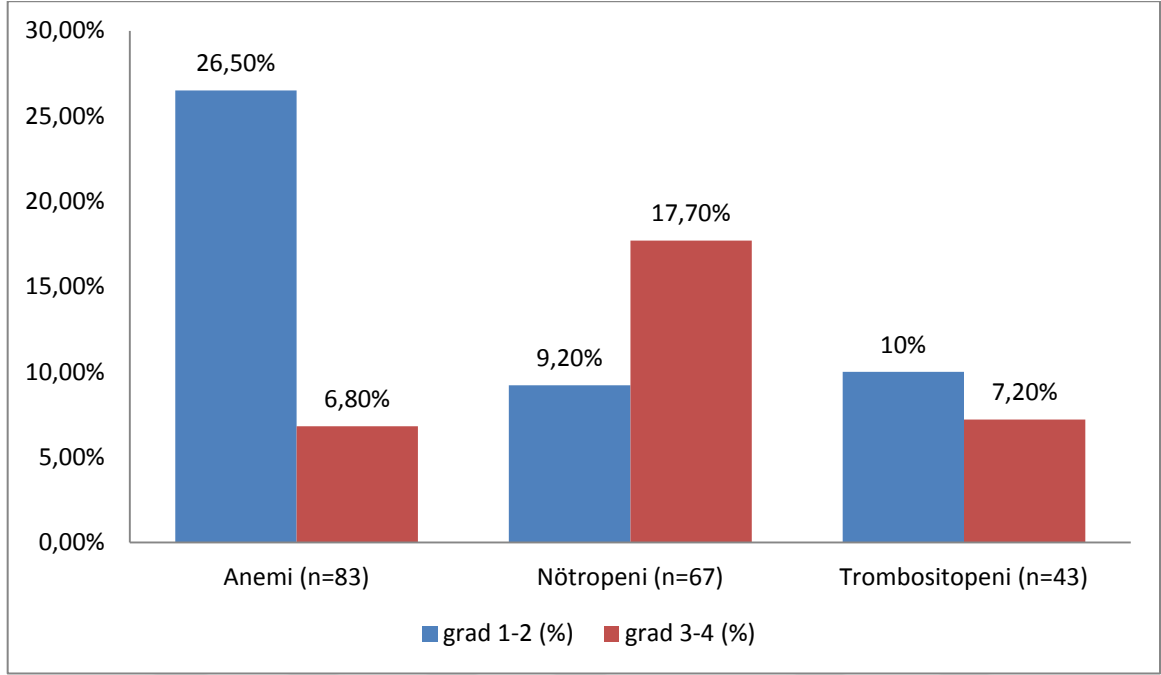


Şekil 4.2.4. Kemoterapi esnasında görülen yan etkiler

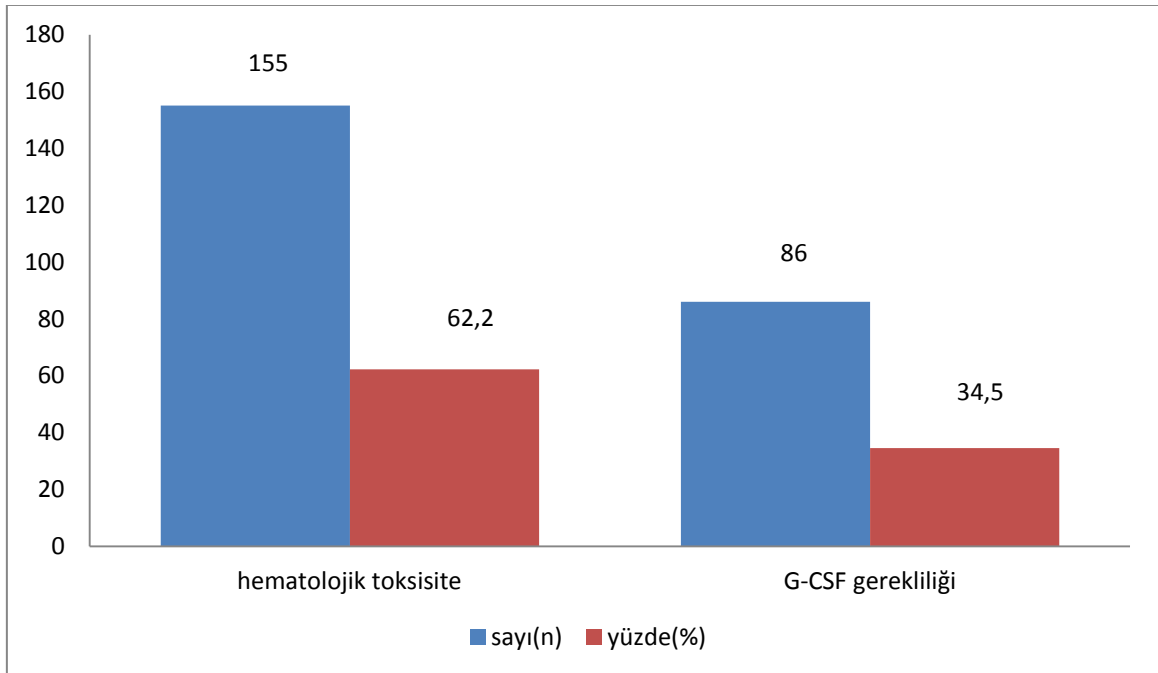
Bulantı kusma gözlenen 41 hastanın 8'inde (% 3.2) görülen bulantı grad 3-4 düzeyinde iken aynı oran mukozit saptanan 26 (% 10.4) hasta için % 1.2 idi.

Hastaların 155'inde (% 62.2) hematolojik toksisite saptanmıştır. Hematolojik toksisite de kendi içinde oluşturduğu anemi, nötropeni ve trombositopeni açısından incelendi. CTCA'ya göre oluşan yan etkiler grad 1-2 ve grad 3-4 olarak gruplandırıldı. Buna göre hastaların % 26.5'inde anemi olduğu saptandı. Anemi saptanan hastaların % 6.8'inde aneminin şiddetinin grad 3-4 düzeyinde olduğu görüldü. Aynı oranlar nötropeni

ve trombositopeni için bakıldığında % 9.2 hastada nötropeni olduğu bunların % 17.7'sinde grad 3-4 toksisite olduğu, % 10 hastada trombositopeni olduğu bunların da % 7.2'sinde grad 3-4 toksisite ile uyumlu laboratuvar sonuçları olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.5). Nötropeni nedeniyle G-CSF ihtiyacı olan hasta sayısı ise 86 (% 34.5) idi (Şekil 4.2.6).

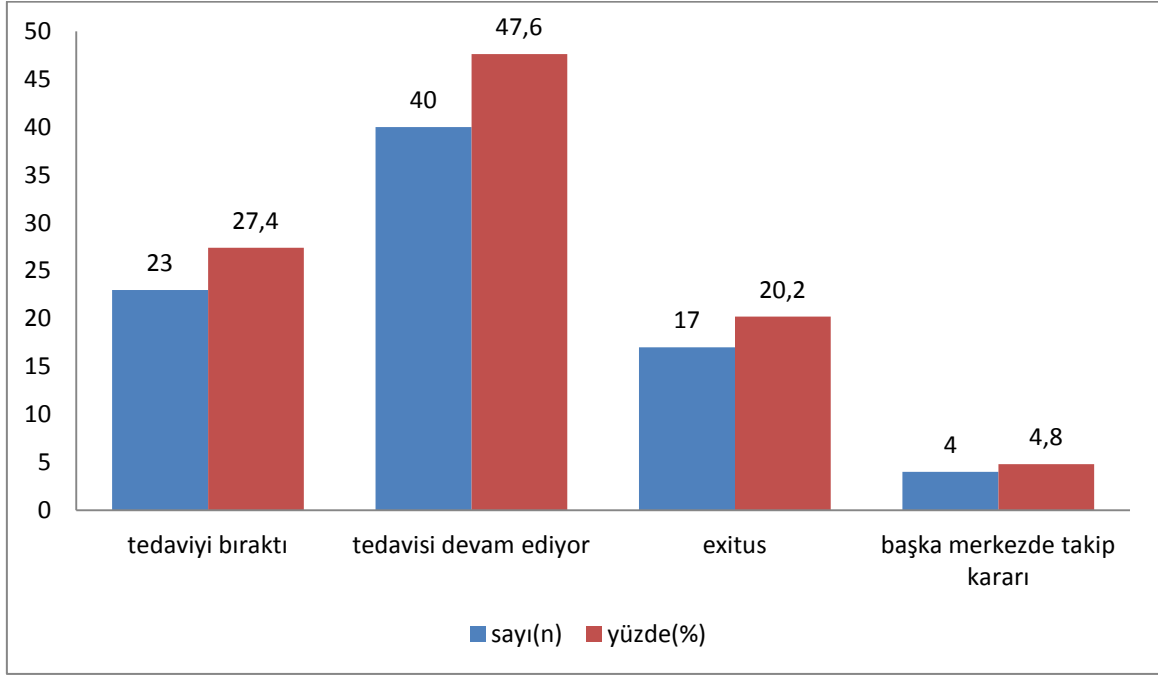


Şekil 4.2.5. Hastalarda görülen hematolojik toksisitenin çeşidi ve derecesi



Şekil 4.2.6. Kemoterapi esnasında görülen hematolojik toksisite ve G-CSF desteği ihtiyacı

Hastaların tedaviye uyum süreci değerlendirildiğinde 23'ünün (% 27.4) tedaviyi bıraktığı, 40'ının (% 47.6) tedavisinin stabl hastalık, kısmi yanıt, progresyon vb nedenlerle çalışma için belirlenen süre bittiğinde hala devam etmekte olduğu, 4'ünün (% 4.8) başka merkezde tedaviye devam etme kararı aldığı, 17'sinin (% 20.2) belirlenen süre içerisinde exitus olduğu görüldü (Şekil.4.2.7)



Şekil 4.2.7. Hastaların tedaviye uyumu

Tablo 4.2.2. Sosyodemografik Veriler, Tümör Özellikleri ve Verilen Kemoterapi Rejimi İle Görülen Toksikite Arasındaki İlişki

	KT toksisite	KT grad 3-4 toksisite	Hematolojik toksisite	Anemi	Nötropeni	Trombositopeni
Gelinen Yerleşim Yeri	p=0.3	p=1.0	p=0.7	p=0.4	p=0.1	p=0.3
Eğitim	p=0.8	p=1.0	p=0.3	p=0.3	p=0.1	p=0.01
Yaş	p=0.3	p=0.001	p=0.003	p=0.7	p=1.0	p=0.7
Yakının tedaviye katılımı	p=0.2	p=1.0	p=1.0	p=0.7	p=1.0	p=1.0
Ek hastalık	p=0.3	p=0.7	p=0.5	p=0.2	p=0.6	p=0.2
Sekonder malignensi	p=0.6	p=0.3	p=0.3	p=0.5	p=0.1	p=0.5
Ek ilaç kullanımı	p=0.1	p=0.7	p=0.2	p=0.1	p=0.5	p=0.2
ECOG	p=0.3	p=0.5	p=1.0	p=1.0	p=0.07	p=1.0
KT alınan yer	p=0.7	p=0.003	p=0.06	p=0.2	p=0.6	p=0.2
Hastalık evresi	p=0.4	p=0.01	p=0.08	p=0.05	p=0.4	p=0.5
G-CSF Kullanımı	p=0.03	p=0.01	p=0.01	p=1.0	p=0.01	p=0.7
Hastalık grupları	p=0.05	p=0.002	p=0.01	p=0.2	p=0.2	p=0.1

Tablo 4.2.2. Sosyodemografik Veriler, Tümör Özellikleri ve Verilen Kemoterapi Rejimi İle Görülen Toksikite Türlerindeki İlişki

	Bulantı- kusma	Mukozit	Enfeksiyon	ABY	KCFT artışı	KY	Nöropati	Cilt toksikite	KT gecikme
Gelinen yerleşim yeri	p=0.08	p=0.6	p=0.6	p=0.6	p=0.2	p=1.0	p=0.2	p=1.0	p=0.2
Eğitim	p=0.2	p=0.03	p=0.02	p=1.0	p=0.08	p=1.0	p=0.3	p=1.0	p=0.2
Yaş	p=0.6	p=0.6	p=0.2	p=0.6	p=0.1	p=0.4	p=1.0	p=1.0	p=0.1
Yakının tedaviye katılımı	p=1.0	p=1.0	p=0.2	p=1.0	p=1.0	p=1.0	p=1.0	p=1.0	p=1.0
Ek hastalık	p=0.4	p=0.8	p=0.7	p=0.2	p=0.09	p=1.0	p=0.5	p=0.4	p=0.1
Sekonder malignensi	p=1.0	p=1.0	p=0.5	p=1.0	p=1.0	p=1.0	p=0.08	p=0.02	p=0.5
Ek ilaç kullanımı	p=0.1	P=0.8	p=1.0	p=0.1	p=0.5	p=1.0	p=0.2	p=0.1	p=0.07
ECOG	p=0.1	p=0.1	p=0.5	p=0.4	p=1.0	p=1.0	p=1.0	p=0.4	p=0.4
KT alınan yer	p=0.01	p=0.2	p=0.3	p=0.001	p=0.08	p=1.0	p=1.0	p=1.0	p=0.2
Hastalık evresi	p=0.05	p=0.03	p=0.001	p=0.5	p=0.2	P=0.5	p=1.0	p=0.6	p=0.08
G-CSF kullanımı	p=0.8	P=1.0	p=0.005	p=0.01	p=0.8	p=0.2	p=1.0	p=0.1	p=0.01
Hastalık grupları	p=0.3	p=0.5	p=0.3	p=0.003	p=0.3	p=0.4	p=0.1	p=0.1	p=0.01

Hastaların sosyodemografik, tümör özellikleri ve verilen kemoterapi rejimi ile kemoterapi süresince saptanan klinik ve laboratuvar bulguları (KT toksisite görülmesi, hematolojik toksisite, ABY, KCFT artışı, mukozit gelişimi, bulantı kusma, enfeksiyon saptanması, KY görülmesi, nöropati, cilt toksisitesi, KT gecikmesi) arasındaki ilişki incelendi (Şekil.4.2.8). Geline yerleşim yeri, yakınının tedavi sürecine aktif katılımı, ek hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü, progresyon ve nüks ile hastalarda geliştiği saptanan yukarıda bahsedilen toksisiteler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p>0.05$).

Hastaların eğitim durumu ile hastalarda saptanan mukozit, enfeksiyon gelişim sıklığı ve trombositopeni saptanma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

Hastaların yaşı ile görülen grad 3-4 kemoterapi ve hematolojik toksisite arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sekonder malignensi öyküsü olan hastalarda cilt toksisitesi saptanma sıklığı artmış ve istatistiksel olarak bu oran $p=0.03$ bulunmuştur ($p<0.05$). ECOG performans skoru ile kemoterapötik toksisiteleri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir etkilenme saptanmamıştır.

Kemoterapi alınan yer ile toksisite görülme arasındaki ilişkiye bakıldığında grad 3-4 toksisite, bulantı kusma ve ABY görülme sıklığının yatarak tedavi alan hasta grubunda arttığı gözlenmiş olup istatistiksel olarak oran anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Yine bu grup hastalarda hematolojik toksisite görülme oranı $p=0.05$ e yakın saptanmıştır.

Hastalık evresine göre toksisite gelişim oranlarına bakıldığında ileri evre hastalıkta grad 3-4 toksisite görülme oranı ile mukozit ve enfeksiyon saptanma sıklığında artış olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak da veriler bunu desteklemiştir ($p<0.05$).

G-CSF kullanımına gereksinim duyulan hastalarda kemoterapötik toksisite görülme oranı, görülen toksisitenin grad 3-4 düzeyinde olması, bu hasta grubunda hematolojik toksisite sıklığı, G-CSF kullanımını gerektiren nötropeni oranının doğal olarak yüksek saptanması, enfeksiyon, ABY gelişimi ve KT gecikmesi görülmesindeki artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastalık gruplarında görülen kemoterapötik toksisitelere bakıldığında grad 3-4 kemoterapötik toksisite görülme sıklığı, hematolojik toksisite görülme oranı, bulantı kusma rastlanma sıklığı, ABY gelişme oranının artmış olması ve KT gecikmesindeki artış anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Onkolojide kullanılan ilaçların giderek çeşitlenmesi, hastaların daha etkili tedaviler ile yaşam sürelerinde belirgin artış olması, tanı alan yaşlı hastaların sayısındaki istatistiksel artış onkoloji tedavileri sırasında görülen yan etkilerin çeşitlenmesi ve artması sorununu beraberinde getirmiştir. Kemoterapi ilaçlarının yaşam avantajı sağladığı hastalarda bile tedavi süresince oluşturduğu yan etkiler nedeni ile yaşam kalitesinde ciddi bir düşme meydana getirmektedir. Bu nedenle kemoterapötik ilaç kullanımı ve oluşan yan etkileri arasındaki ilişkiyi anlamak yan etki gelişimini azaltacak ve yaşam kalitesini yükseltecektir. İlaça bağlı yan etkiler yapılan faz çalışmaları, retrospektif analizler ve vaka sunumları ile literatürde yerini bulmaktadır. Fakat klinikte çalışan çoğu hekim bu bilgilerin yeterli olmadığını ve bu çalışmalarda çoğu zaman belirlenmiş bir hasta popülasyonun incelendiğini bilmektedir. Yine çoğu hekimin tedavi seçiminde hastaların geldiği yer, eğitim durumu ve sosyal desteğin nasıl sağlanacağı vb. etkili olmaktadır.

Bu çalışmada hastanın tıbbi öyküsü, tümör ve kemoterapi özellikleri haricinde, bireyselleştirilmiş tedavinin önemli bir parçası olduğunu düşündüğümüz, önemli ve kolay ulaşılabilir sosyodemografik özelliklerin tedavi yan etkileri ile ilişkisi olup olmadığı incelenmiştir. Literatür incelendiğinde Türkiye’den veya dünyadan az sayıda çalışmaya rastlanabilmiştir (87). Sonuç olarak, bu çalışmanın kemoterapi kararlarında sosyodemografik özelliklerin ne kadar önemli olduğunu göstereceğini düşünmekteyiz.

Çalışmaya alınan hastalar geldiği yerleşim yeri, alınan eğitim düzeyi, yaş, hasta yakınlarının tedavi sürecine aktif katılımı, hastalarda ek hastalık öyküsü olup olmadığı, sekonder malignensi öyküsü, kullanılan ek ilaçlar, hastaların başvuru anında ECOG performans durumu ve hastalık evresi (lokal/yaygın), kemoterapisini nerede (ayaktan/yatarak) aldığı, hastalık gruplarına göre görülen toksisite ilişkileri tek tek ele alınacak olursa;

Hastalarda eğitim durumu ile yan etkiler arasındaki ilişkiler incelendiğinde eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen oranlarda mukozit ($p=0.03$), enfeksiyon ($p=0.02$) ve trombositopeni ($p=0.01$) saptanmıştır. Bu sonuçlardan mukozit ve enfeksiyonun daha yüksek çıkmasının sebebinin eğitim düzeyi ile farkındalığın artması ve ilgili şikayetleri doktora belirtmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Trombositopeninin eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda daha sık görülmesinin nedenini tezimizdeki verilerden yola çıkarak açıklayamadık.

Yaş ile kemoterapötik yan etkileri arasındaki ilişkiye bakıldığında; ilerleyen yaş ile birlikte görülen grad 3-4 kemoterapötik toksisitesi ($p=0.001$) ve hematolojik toksisite ($p=0.003$) oranında artış arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İlerleyen yaş ile birlikte azalan kemik iliği rezervi kemoterapötik ajanların miyelotoksik etkisine maruz kalınca daha geç toparlanmakta ve uzamış sitopeni ile sonuçlanabilmektedir (5). Bu açıdan bakıldığında 65 yaş üzerindeki hastalarda miyelosupresyon yapma özelliği baskın olan kemoterapi rejimleri kullanılmadan önce daha dikkat olunmalı ve bu hasta grubunda yan etki takibi daha yakın yapılmalıdır.

İkincil kanser öyküsü olup geçmişte kemoterapi almış olan hastalarda cilt toksisitesi görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.02$). Bunun sebebi hastanın önceki tedavi rejimleri içerisinde bulunan ilaçlara duyarlanmış olup görülen alerjik reaksiyonlar, fotosensitivite, hiperpigmentasyon vb. yan etkilerin alınan son tedavide de aynı ilaçların yer alması ya da aynı grup içerisinde benzer ilaçların kullanılması olabilir [74-78].

Hastanemizde ayaktan kemoterapi ünitesi de bulunmakta olup hastaların çoğuna bu ünite de tedavi uygulanmaktadır. Ancak uygulanması bir günden uzun sürecek rejimler planlandığında, hastalık yükü fazla olması, tümör lizis açısından takip gerekmesi halinde, ileri yaş hasta grubunda, başvuru anındaki performans düşük olan hastalarda klinik ve laboratuvar yakın takibi ile birlikte tedavi verilmesi planlandığında hastalar yatırılmakta ve tedavi uygulanması yataklı serviste verilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın 227'si (% 91.2) ayaktan tedavi ünitesinde tedavisini almıştır. Kemoterapötik toksisiteleri ile tedavi alınan yer arasındaki ilişkiye bakıldığında yatarak tedavi alan hastalarda görülen grad 3-4 toksisite ($p=0.003$), bulantı kusma ($p=0.01$) ve akut böbrek yetmezliği ($p=0.001$) gelişmesi oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, bazı tedavileri daha yakın takip ile yatarak vermemizin daha uygun olduğu konusundaki endişelerimizi desteklemektedir.

Çalışmamızda ileri evre hastalarda grad 3-4 toksisite ($p=0.01$), mukozit ($p=0.03$), enfeksiyon ($p=0.001$) oranlarını anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların başvuru anındaki hastalık evresi de kemoterapötik toksisitesini etkilemektedir. Sistemik bir hastalık olan kanserin ileri evrede olması halinde daha fazla organ tedavilerden ve kanserin kendisinden etkilenmektedir. Ayrıca ileri evre hastalar daha uzun süreli ve daha yoğun tedaviler almaktadır. Bu nedenle ileri evre hastaların kemoterapi yan etkileri açısından daha yakın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda G-CSF desteği alan hastalarda mukozit ($p=0.005$), enfeksiyon ($p=0.01$) görülme oranları istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Aslında paradoksik bir

sonuç olarak G-CSF desteği alan hastalar ciddi miyelotoksisite riski ile karşı karşıyadır ve çalışmamızda görüldüğü gibi mukozit, enfeksiyon ve nötropeni paralel semptomlar olup riskli hastalarda G-CSF verilmesine rağmen bu ek yan etkiler açısından da hasta yakinen takip edilmelidir.

Diğer taraftan çalışmamızda rastladığımız negatif sonuçlara bakacak olursak gelişen ulaşım imkanları ile birlikte hastalar gelişmiş merkezlere ve doktora daha kolay ulaşabilmekte gerek köy, gerek ilçe gerekse il merkezinden başvuru oranları ile hastaların tedaviye uyum, tedaviyi sürdürme oranlarının benzer olduğu görülmektedir. Tedavi süresince görülen yan etkiler ile hastaneye başvuru oranları arasında da belirgin farklılık gözlenmemektedir. Bu durumda yöremizde tedavi planlayacak olan medikal onkoloğun hastanın tedavi merkezine olan uzaklığını ön planda düşünmemesi, yoğun ve riskli tedavi rejimlerini uygulamaktan kaçınmaması gerekir. Ayrıca tedavi sürecinde hasta yakınlarının bilinçli olması, bu sürece aktif katılmasının hekimler tarafından teşvik edilmesi önerilmektedir. Fakat çalışmamızda tedavi ilişkili yan etki gelişimi ile hasta yakın desteği arasında bir bağlantı saptanmamıştır. Yine de tedaviye başlamada ve tedaviyi sürdürmede bireysel karar verilmeli ve hastanın sosyal desteği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmaya alınan hastaların 108'inde (% 43.8) ek hastalık öyküsü olup bu grubun % 91'inde ek ilaç kullanımı mevcuttu. Kemoterapötik ilaçlar ile etkileşim ve buna bağlı toksik etki görülme oranında artış olup olmadığı sorgulandığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızdaki eksik noktalardan biri olan ek ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç içerikleri ve metabolizması ayrı ayrı irdelenmemiş olup kullanılan kemoterapötik ilaç ile arasında oluşabilecek spesifik etkileşim sorgulanmamıştır ve bu yönüyle bu ilişkinin anlamsız olduğunu savunmak doğru değildir.

Başvuru anındaki performans skoru (ECOG) ile yan etki gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak bilinen bir gerçektir ki başvuru anındaki ECOG değeri hastanın prognozunu belirlemede önemli bir göstergedir. Çalışmamızda ilişki saptanmamış olması muhtemelen hastaların tümünün ECOG değerine ulaşamamış olmasındandır.

Çalışmamızda hastaların gelir düzeyleri ve sosyal güvencelerinin olup olmadığı varsa hangisi olduğu incelenmemiştir. Bunların doktora ulaşımı, tedavi sürecini ve hastanın tedavi uyumluluğunu etkileyip etkilemediğine bakılmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamıza benzer olarak yapılmış sosyodemografik veriler ile kemoterapötik ilaçların yan etkileri arasındaki etkileşimi inceleyen geniş çaplı, kanser ya da kullanılan kemoterapi alt grubu ayrımı yapılmaksızın örnek toplanan bir çalışmaya

literatürde rastlanmamıştır. Elde edilen sonuçların medikal onkologlar için tedavi başlangıcında göz önüne alınması gereken ya da göz ardı edilmesi gereken sosyodemografik özellikler açısından yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastalarda eğitim durumu ile yan etkiler arasındaki ilişkiler incelendiğinde eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen oranlarda mukozit, enfeksiyon saptanmıştır. Bunun sebebinin eğitim düzeyi ile farkındalığın artması ve ilgili şikayetleri doktora belirtmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Buradan yola çıkarsak eğitim düzeyi düşük hasta grubuna oluşabilecek yan etkiler ve doktora başvuru konusunda yeterli eğitim ve bilgilendirme yapılmalı gerekirse bu hasta grubu sık takibe çağırılmalıdır.
2. Gelişen ulaşım imkanları ile birlikte hastalar gelişmiş merkezlere ve doktora daha kolay ulaşabilmekte gerek köy, gerek ilçe gerekse il merkezinden başvuru oranları ile hastaların tedaviye uyum, tedaviyi sürdürme oranlarının benzer olduğu görülmektedir. Hastalara tedavi başlama aşamasında bu durum daha az göz önünde bulundurulabilir.
3. İlerleyen yaş ile birlikte görülen grad 3-4 kemoterapötik toksisitesi ve hematolojik toksisite oranında anlamlı artış saptanmıştır. 65 yaş üzerindeki hastalarda miyelosupresyon yapma özelliği baskın olan kemoterapi rejimleri kullanılmadan önce daha dikkat olunmalı ve bu hasta grubunda yan etki takibi daha yakın yapılmalıdır.
4. Yatarak tedavi alan hastalarda görülen grad 3-4 toksisite, bulantı kusma ve akut böbrek yetmezliği gelişmesi oranlarının yüksek saptanmasına dayanarak uygulanması bir günden uzun sürecek rejimler başlandığında, hastalık yükü fazla olması, tümör lizis açısından (solid organ tümörlerinde sık görülmemektedir) takip gerekliliği halinde, ileri yaş hasta grubunda, başvuru anındaki performans düşük olan hastalarda yatırılarak tedavi verilmeli, klinik ve laboratuvar yakın takibi yapılmalıdır.

5. İleri evre hastaların daha uzun süreli ve daha yoğun tedaviler alması gerekliliği göz önüne alınacak olursa bu hastaların kemoterapi yan etkileri açısından daha yakın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
6. G-CSF desteği alan, miyelotoksisite gelişen hastalarda mukozit ve enfeksiyon takibi açısından dikkatli olunmalı, hastalara uygulanan kemoterapi rejimi sonrasında nötropeni gelişimi saptanmış ise aynı tedavinin tekrarlayan uygulamaları öncesinde proflaktik olarak G-CSF kullanımı açısından değerlendirmelidir.



KAYNAKLAR

1. Schabel FM Jr. Nitrosoureas: a review of experimental antitumor activity. *Cancer Treat Rep.* 1976 Jun;60(6):665-98.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28,2009 (v4.03: June 14, 2010)
3. Kemoterapide Toksikite Değerlendirmesi, İmdat Dilek TC SB Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
4. PA Wood and W J Hrushesky. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest.* 1995 Apr; 95(4): 1650–1659.
5. Alexandrescu DT, Wiernik PH and Dutcher JP. Chemotherapy Toxicities and Complications. In: Young NS, Gerson SL, High KA (Eds). *Clinical Hematology*, MOSBY Elsevier, Philadelphia 2006, Chapter 90, p 1144-1154.
6. Kurkjian DC ve Ozer H. Management of advers effects of treatment. In: Devita VT, Hellman TS and Rosenberg's SA (Eds). *Cancer*, Philadelphia 2008, 8th edition, Chapter 63, p 2617-2638.
7. Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Greer JP, et all (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, Philadelphia 2009, 12th edition, Chapter 73, p 1694-1720.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
9. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715.
10. Freyer G, Jovenin N, Yazbek G, Villanueva C, Hussain A, Berthune A, Rotarski M, Simon H, Boulanger V, Hummelsberger M, Falandry C. Granocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective study. *Anticancer Res.* 2013 Jan;33(1):301-7.
11. Gupta S, Singh PK, Bhatt ML, Pant MC, Gupta R, Negi MP. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor as a secondary prophylaxis along with full-dose chemotherapy following a prior cycle of febrile neutropenia. *Biosci Trends.* 2010 Oct;4(5):273-8
12. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:2433.

13. Harrison Onkoloji El Kitabı. Bruce A. Chabner, Thomas J. Lynch, Jr. Dan L. Longo, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009.
14. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemtastine associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*. 2004; 100:2664
15. Maria Y Ho and John R Mackey. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer *Cancer Manag Res*. 2014; 6: 253–259
16. Scarfone G. Topotecan: prospects for using it in combination therapy for ovarian carcinoma *Tumori*. 1999 Nov-Dec; 85(6 Suppl 1):S12-5.
17. Budd GT, Ganapathi R, Wood L, Snyder J, McLain D, Bukowski RM. Approaches to managing carboplatin-induced thrombocytopenia: focus on the role of amifostine. *Semin Oncol*. 1999 Apr; 26(2 Suppl 7):41-50.
18. Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(7): 407-418.
19. BORISON HL, WANG SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953; 5:193.
20. Borison HL. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* 1989; 32:351.
21. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15:301.
22. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs* 1992; 43:295.
23. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996; 53 Suppl 1:102.
24. Wang SC. Emetic and antiemetic drugs. In: *Physiological pharmacology: A comprehensive treatise*, Root WS, Hofmann FG (Eds), Academic Press, New York 1965. Vol II, p.225.
25. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3:1379.
26. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996; 52:639.
27. Hesketh PJ, Sanz-Altamira P, Bushey J, Hesketh AM. Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2012; 20:1043.

28. Kaiser R, Sezer O, Papias A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20:2805
29. Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:2147.
30. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. *Support Care Cancer* 1998; 6:244.
31. Fallowfield LJ. Behavioural interventions and psychological aspects of care during chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992; 28A Suppl 1:S39.
32. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:400.
33. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:277.
34. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995.
35. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820.
36. DePaola LG, Peterson DE, Overholser CD Jr, et al. Dental care for patients receiving chemotherapy. *J Am Dent Assoc* 1986; 112:198
37. Peterson DE, Schubert MM. Oral toxicity. In: *The Chemotherapy Source Book*, 3rd, Perry MC (Ed), Williams and Wilkins, Baltimore 2001.
38. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978; 97:468.
39. Sonis ST, Woods PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr* 1990; :29.
40. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:1767.
41. Redding SW. Role of herpes simplex virus reactivation in chemotherapy-induced oral mucositis. *NCI Monogr* 1990; :103.
42. Peterson DE, D'Ambrosio JA. Nonsurgical management of head and neck cancer patients. *Dent Clin North Am* 1994; 38:425.
43. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 2010; 15:913.

44. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008; 16:275
45. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27:1899.
46. Milles SS, Muggia AL, Spiro HM. Colonic histological changes induced by 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1962; 43:391.
47. Ikuno N, Soda H, Watanabe M, Oka M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1876.
48. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918.
49. Abigeres D, Chabot GG, Armand JP, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13:210.
50. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, et al. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol* 1998; 16:2745.
51. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12:72.
52. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, et al. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991; 51:4187.
53. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol* 1997; 8:1049.
54. Youn Seon Choi, MD, PhD J.Andrew Billings, MD.Opioid Antagonists A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation journal of pain and symptom management. July 2002 24(1):71-90.
55. Husain A, Aptaker L, Spriggs DR, Barakat RR. Gastrointestinal toxicity and *Clostridium difficile* diarrhea in patients treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimens. *Gynecol Oncol* 1998; 71:104.
56. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118.
57. Joensuu H, Söderström KO, Nikkanen V. Fatal necrosis of the liver during ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. A case report. *Cancer* 1986; 58:1437.
58. Houghton AN, Shafi N, Rickles FR. Acute hepatic vein thrombosis occurring during therapy for Hodgkin's disease: a case report. *Cancer* 1979; 44:2324.

59. Y. Maor, S. Malnick .Review Article Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy International Journal of Hepatology Volume 2013 (2013)
60. Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24:759.
61. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000; 342:1266.
62. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9:156.
63. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? Hepatology 2015; 61:703.
64. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 82:51.
65. Roelofs RI, Hrushesky W, Rogin J, Rosenberg L. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. Neurology 1984; 34:934.
66. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, et al. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. Cancer 2010; 116:2322.
67. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. Neuro Oncol 2012; 14 Suppl 4:iv45
68. Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, et al. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. Neurology 1996; 47:115.
69. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, et al. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. J Neurooncol 1993; 15:23.
70. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. Med Toxicol 1986; 1:421.
71. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J Am Acad Dermatol 1999; 40:367.
72. Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs: the art of consultation. Arch Dermatol 2003; 139:77.
73. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol 2006; 33:86.

74. Singal R, Tunnessen WW Jr, Wiley JM, Hood AF. Discrete pigmentation after chemotherapy. *Pediatr Dermatol* 1991; 8:231.
75. Youssef M, Mokni S, Belhadjali H, Aouem K, Moussa A, Laatiri A, Zili J. Cyclophosphamide-induced generalised reticulated skin pigmentation: a rare presentation. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun;35(3):309-12.
76. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin* 2007; 25:215.
77. Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders: incidence, management and prognosis. *Drug Saf* 1999; 21:187
78. Baran R, Laugier P. Melanonychia induced by topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 1985; 112:621.
79. Hood AF. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med Clin North Am*. 1986 Jan;70(1):187-209.
80. Bandini G, Belardinelli A, Rosti G, et al. Toxicity of high-dose busulphan and cyclophosphamide as conditioning therapy for allogeneic bone marrow transplantation in adults with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:577.
81. Usuki A, Funasaka Y, Oka M, Ichihashi M. Tegafur-induced photosensitivity--evaluation of provocation by UVB irradiation. *Int J Dermatol* 1997; 36:604.
82. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:212.
83. DeSpain JD. Dermatologic toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19:501.
84. Cohen PR. Acral erythema: a clinical review. *Cutis* 1993; 51:175.
85. Hood AF, Haynes HA. Dermatologic complications. In: *Cancer Medicine*, Holland JF, et al (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore p.3141.
86. Burgdorf WH, Gilmore WA, Ganick RG. Peculiar acral erythema secondary to high-dose chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1982; 97:61. Embury SH. Sick cell anemia and associated hemoglobinopathies. *Cecil Textbook of Medicine* (Goldman L, Bennett JC, Ed). Twenty-first Edition. Philadelphia, WB Saunders Company. 893-905, 2000.
87. MS Heydarnejad, Dehkordi A Hassanpour, Dehkordi K Solati. Factors affecting quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Afr Health Sci*. 2011 Jun; 11(2): 266–270.

EKLER

Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Kemoterapi alan hastalarda toksik mortalite sıklığı ve buna etki eden klinik ve demografik faktörler

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı 25 dir.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 15 dakikadır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Kimyasal ilaçlar ile kanseri yok etme metodu uygulanan(kemoterapi uygulanan) hastalar arasında ciddi yan etki ortaya çıkan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymak.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1. Patolojik doku örnekleme(biyopsi) ile kanser tanısı almış olmak
2. Kimyasal ilaçlar ile kanseri yok etme metodu (kemoterapi) başlanması kararı alınması

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Tedaviye başlanma kararı hekiminiz ve siz tarafından alındıktan sonra ilk tedaviniz öncesinde kemoterapi hemşiremiz tarafından size sunulacak sorulara yanıt vermeniz istenecektir. Sonraki 6 aylık süreç boyunca kan tahlili sonuçlarınız dahil olmak üzere size ait bilgiler sistem aracılığıyla kayda geçirilecek ve sizde oluşan yan etkiler ortaya konulmaya çalışılacaktır.

Tedavi aldığınız tarihler, tedavi aldığınız süre içinde sizde doktorunuz tarafından saptanan vücudunuzda meydana gelmiş organ fonksiyon bozuklukları (klinik özellikler) ve size ait kan tahlili sonuçlarına ulaşabilmek için bilgisayar üzerinde doktorunuz tarafından oluşturulmuş kayıtlar kullanılacaktır. 30 Nisan 2015 tarihi itibarıyla çalışmanın sonuçlarını kayda geçirme bölümü tamamlanıp elde edilen sonuçlarla istatistiksel değerlendirmeler yapılacaktır.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

Kemoterapi aldığınız süre boyunca kanser bilim dalı (onkoloji) uzmanı doktorunuzun uyarıları doğrultusunda almanız planlanan kemoterapinizi oluşturan ilaçlarla olası etkileşime geçecek tıbbi ve bitkisel ilaçlardan ve bitkisel ürün tüketiminden kaçınmak

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavi esnasında oluşabilecek vücut için zararlı etkilerden korunması için kişiye özel tedbir alınmasına katkı sağlayacaktır

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Araştırmamızda sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi söz konusu değildir. Araştırma boyunca sadece size ait laboratuvar sonuçları, saptanmış ve kayda geçirilmiş klinik özellikler bilgisayar üzerinden hastane kayıt sistemi aracılığıyla takip edilip kayda geçirilecektir. Bu nedenle araştırmamız sizin açınızdan bir risk faktörü içermemektedir.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeyiz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun ve rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz .

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Size konulan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size uygulanmayacak olan (varsa) diğer tedaviler ya da işlemler ve onlara ait yararlar ve olası riskler aşağıda belirtilmiştir.

(Bu araştırmada araştırmaya yönelik size herhangi bir tedavi ya da işlem uygulanmayacaktır ya da uygulanmaması planlanan herhangi bir tedavi ya da işlem yoktur. Çalışmada yalnızca onkoloji uzmanı tarafından başlanması uygun görülen ilaç tedavisinin sonuçları takip edilecektir.)

İlaç/Uygulama

Olası Yararlar

Olası Yan Etkiler

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalları'nda/..... Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniklerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Dr.Özlem Doğan

Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Yüreğir/Adana

İş: 0322 3272727-2288 Cep: 0539 609 81 45

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASI (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

Ek 2. Doktor ve Hemşire Tarafından Doldurulması Gereken Anket Formu

Ad Soyad:	Yaş :	Cinsiyet:E: <input type="checkbox"/>	K: <input type="checkbox"/>	
Nukleus No:	T.C. No:			
Tel:				
Geldiği yer(il/ilçe/köy belirtiniz lütfen):İl:	İlçe:	Köy:		
Eğitim durumu:okula gitmemiş: <input type="checkbox"/>	ilkokul: <input type="checkbox"/>	ortaokul: <input type="checkbox"/>	Lise: <input type="checkbox"/>	Yüksek öğrenim: <input type="checkbox"/>
Tek başına geldi: <input type="checkbox"/>	Yakını ile geldi: <input type="checkbox"/>			
Komorbidite(Bilinen Ek hastalık Öyküsü):HT: <input type="checkbox"/>	DM: <input type="checkbox"/>	KAH: <input type="checkbox"/>	KKY: <input type="checkbox"/>	KBY: <input type="checkbox"/>
Tanı alınmış başka kanser(belirtiniz): <input type="checkbox"/>	astım: <input type="checkbox"/>	KOAH: <input type="checkbox"/>	HEPATİT B: <input type="checkbox"/>	HEPATİT C: <input type="checkbox"/>
SVO: <input type="checkbox"/>	(diğer:belirtiniz lütfen).....			
Kullanılan İlaçlar:.....				
Boy:	Kilo:			
Tanı:				
KT alış şekli: Ayaktan: <input type="checkbox"/>	Yatarak: <input type="checkbox"/>			

DOKTOR TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR					
Hastalık Evresi: Lokal/Bölgesel(non metastatik): <input type="checkbox"/>	Yaygın(metastatik): <input type="checkbox"/>				
ECOG:					
Verilecek KT :					
Kemoterapi Başlangıç Tarihi:					
KT sırası: (1.line,2.line etc):					
KT başlamadan önce görülen Lab:					
Hb: wbc: plt: Kr: ALT/AST: T.Bil/D.Bil:					
KT süresince toksisite görüldü mü: evet: <input type="checkbox"/>	hayır: <input type="checkbox"/>				
Görüldüyse:GRADE 3/GRADE 4:					
Non hematolojik: Mukozit: <input type="checkbox"/>	Enfeksiyon : <input type="checkbox"/>	ABY: <input type="checkbox"/>	KCFT artışı: <input type="checkbox"/>	KY: <input type="checkbox"/>	Diğer:.....
KT Bitiş Tarihi:					
KT gecikmesi:var: <input type="checkbox"/>	yok: <input type="checkbox"/>				
G-CSF desteği:aldı: <input type="checkbox"/>	almadı: <input type="checkbox"/>				
KT Bitimindeki Süresince En Düşük cbc ve en yüksek biyokimyasal parametreler:					
Hb: WBC: Plt: Kr: ALT/AST: T.Bil/D.Bil:					
KT Tamamlandı mı: evet: <input type="checkbox"/>	Hayır: <input type="checkbox"/>				
(Tamamlanmadı ise neden:exitus: <input type="checkbox"/>	tedaviyi bırakma: <input type="checkbox"/>	başka merkezde takip: <input type="checkbox"/>			
KT tamamlandıktan 1 ay sonra: sağ: <input type="checkbox"/>	exitus: <input type="checkbox"/>				