Kanser Hastalarında İnterlökin-2 Kullanımı ve Hemşirelik Yönetimi

Nursing Management and Interleukin-2 Use in Patients with Cancer

(Derleme)

Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi (2015) 49–59

Sevgisun KAPUCU*
*Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 08 Nisan 2014
Kabul Tarihi: 19 Mart 2015

ÖZ

Günümüzde biyolojik ajanlar başta onkoloji olmak üzere birçok klinik alanda kullanılmaktadır. Gelişen bu alanda, biyolojik ajanların uygulanması ve biyolojik tedavi alan hastanın yönetimi ile ilgili sağlık ekibi içerisinde hemşirelere büyük sorumluluklar düşmektedir. Bu yazıda, biyolojik ajanlar arasında yaygın olarak kullanılan IL-2 kullanımı ve hasta bakımında hemşirenin sorumlulukları üzerinde duruldu.

Anahtar Kelimeler: *Hemşirelik, hasta yönetimi, immün sistem, interlökin-2, kanser, yan etkiler*

ABSTRACT

Recently, biologic agents are used frequently in various clinical settings, besides being used initially in oncology units. In these developing area, among health care team nurses have major responsibilities in administration of biologic agents and management of patients receiving biologic agents. In this review we focused on responsibilities of nurses in use and management of IL-2 which is one of the biologic agents that are commonly used.

Key Words: *Nursing, patient management, immune system, Interleukin-2, cancer, side effects.*

İletişim : sevgisun@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Biyolojik Terapi (İmmunoterapi ya da Biyoterapi) kanserle savaşmak için vücudun kendi bağışıklık sisteminin kullanılmasıdır. Biyoterapide kullanılan *biyolojik ajanlar,* moleküler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilen proteinlerdir. Bu ajanların büyük çoğunluğu monoklonal antikorlardır. Monoklonal antikorlar, biyotoksinler ve interferonlar gibi biyolojik ajanlara, düşük yan etki potansiyelleri ve güçlü terapötik etkinliklerinden dolayı yakın gelecekte klasik yöntemlerin yerlerini alacakları gözüyle bakılmaktadır[1-3].

Bağışıklık sistemi hücreleri çok sayıda protein habercileri salgılamakta olup, bunlar konak hücrenin bölünmesini düzenler ve hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarında görev alırlar. Bu habercilere *sitokinler* denilir ve her birinin kendi özgün adı vardır. Sitokinlerin görevi hücreler arası iletişimi sağlamaktır. Sitokinler, lenfosit ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin glikoprotein ürünleridir. Sitokinler savunma fonksiyonlarına efektör aracılık etmektedir ve kendilerine karşı genellikle sitotoksik değillerdir. İnterlökinler, interferonlar (IFN), koloni-stimüle edici faktörler ve TNF sitokindir. Sitokinlerin immün, inflamatuar ve enfeksiyon durumlarda oldukça önemli rolleri vardır. Sitokinler, immün sistem hücrelerinin büyüme, gelişme, farklılaşma, aktivasyon kazanma aşamaları ve yönlendirilme işleriyle ilgilidir[1-3].

İnterlökin-2 (IL-2), aktive edilen yardımcı T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir[1]. İlk kez 1976'da T hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmış, 1979'da ikinci uluslararası lenfokin toplantısında IL-2 ismini almıştır. İnterlökin-2 kanser tedavisinde, ilk olarak 1983'te Bindon[3] ve arkadaşları tarafından kullanımı bildirilmiştir. Doğal IL-2 melanomlu iki hastanın lenfositlerinde türetilmiş ve daha sonraki yapılan çalışmalardan sonra FDA (Food and Drug Administration) tarafından tedavi onayı verilmiştir. Daha sonra interlökinlere Uluslararası İmmunoloji Kongresi tarafından onaylanan bir rakam verilmiştir[2] (IL-2, IL-7, IL-11, IL-13, IL-15 vb). İnterlökinlerin terapötik etkileri hastanın bağışıklık sistemi ile doğrudan ilişkilidir. IL-2, lenfositleri ve makrofajları aktive eder ve lenfokin salınımını uyarır. IL-2 antijenlerin uyardığı T hücrelerinin çoğalmasını uyarır, sitotoksik T lenfositleri (CTLs) (CD8+), Natural Killer (NK) hücreleri aktive eder ve B hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasında kofaktör görevi görür. B lenfositleri uyarıldığında, immunglobülinler üretilir. Ayrıca interferon gamma (IFN-γ), granülosit makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF) ve TNF (Tumor Necrosis Factor) gibi sitokinler de T hücreler tarafından aktive edilir[2,4].

IL-2 Kullanım Endikasyonları

FDA, 1992 ve 1998'de metastatik renal hücreli karsinom hastalarının tedavisinde ve metastatik melanoma hastalarının tedavisinde yüksek doz intravenöz (IV) IL-2 kullanımını onaylamıştır. Günümüzde hala IL-2 tedavisinin birçok farklı kombinasyonu test edilmeye devam etmektedir. IL-2 ve IFN-α kombinasyonu umut verici görünmekte olup, hayvanlardaki preklinik veriler daha fazla immünolojik etki oluşturmada IL-2'nin IFN-α ile birlikte sinerji içerisinde çalıştığını göstermektedir[2,3]. Adjuvan tedavide IL-2'nin faydalı olup olmadığı sorusu yıllardır düşünülmektedir. Genellikle adjuvan tedavide HD IL-2'nin toksik olabileceğine inanılmıştır[2]. Hauschild[5] ve arkadaşlarının orta veya yüksek riskli primer melanoma hastaları ve primer tümör rezeksiyonu sonrası hastalarda yaptıkları incelemede; rezeksiyon sonrası bir grup hastaya haftanın değişik

günlerinde SC IL-2 (9 milyon ünite [MIU]/m^2/gün) ve IFN-α (3 MIU/ m^2/gün) kombine rejimi uygulanmış, çalışma sonucunda kontrol grubu ile deney grubu arasında beş yıllık sağ kalım oranları arasında fark bulunmamıştır.

IL-2 ile ilgili diğer çalışmalar metastatik melanoma ve hematolojik malignensilerde biyokemoterapi kullanımı ile ilgili olup, Buzaid'in[6] bildirdiği metaanaliz sonuçlarında, ileri evre melanomalı bireylerde Cisplatin, IL-2 ve IFN-α'nın kombine kullanımı ile immün yanıt oranlarının artırabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir analiz çalışmasında[7], biyokemoterapi ajanları ile tedavi edilen 631 hastanın tedaviye olumlu yanıt oranlarının %45, IL-2 ve IFN-α veya yalnızca IL-2 ile tedavi edildiğinde ise sırasıyla %21 ve %15 olduğu belirtilmiştir. Ancak gruplar arasında sağ kalım açısından farkın önemli olmadığı bulunmuştur. Diğer metanaliz çalışması ise,[8] 7000 hastayı içine alan 154 çalışmayı içermektedir ve Cisplatin, DTIC (dakarbazin), IL-2 ve IFN-α alan hastalarda yanıt oranının %47 olduğu belirtilmektedir. Bu çalışma da sadece IL-2 kullanımı ve sağ kalım oranları karşılaştırılmamış, aynı zamanda kemoterapi veya immünoterapiyi biyokemoterapiyle karşılaştıran faz III çalışmaları da yapılmıştır.

IL-2 daha çok melanom ve böbrek karsinomlu hastalarda kullanılmakla birlikte lösemi ve lenfoma türü ve diğer kanser hastalıklarında da kullanımına ilişkin çalışmalar devam etmektedir[2].

Uygulama Yöntemleri

IL-2 için FDA'nın onayladığı tek tedavi rejimi yüksek doz IV bolus uygulamasıdır fakat IV olarak tedavi aslında düşük dozlarda verilmektedir. Bazı klinisyenler, maliyeti ve IV infüzyon sırasında görülen doz kısıtlayıcı toksisiteleri nedeniyle, IL-2'yi subkutan (SC) yolla uygulamaktadır. Çoğu klinik çalışmada IL-2 tek başına veya kemoterapi ile kombine olarak, aşılar veya diğer biyoterapi ajanları ile verilmektedir[9].

Yang[10] ve arkadaşlarının yüksek doz veya 1-2 düşük doz IL-2 rejimi alan metastatik Renal Cell Carcinoma (RCC) hastalarında yaptığı tedaviye yanıt oranlarını ve sağ kalımları karşılaştıran 3 gruplu randomize çalışmada, yüksek doz verilen grupta majör tümör gerilemesi ve yanıtların kalıcılığının daha iyi olduğu saptanmıştır. Ancak gruplar arasında sağ kalım açısından fark bulunamamıştır. Kammula[11] ve arkadaşları çalışmalarında, 1241 metastatik kanser hastasına verilen yüksek doz IV IL-2 tedavi uygulanmasını değerlendirmişler ve tedavinin ilk aşamasında, yan etki ve tedaviye yanıta bakmışlardır. Çalışma sonunda, son 809 hasta başlangıçtaki hastalarla karşılaştırıldığında sepsis (%18-%4), diyare (%92-%12), nöropsikiyatrik toksisite (%19-%8) pulmoner entübasyon (%12-%3), hipotansiyon (%81-%31), ve kardiyak iskemi (%3-%0) gibi toksik etkilerin azaldığı saptanmıştır. Bunun nedeninin tedavi öncesi daha iyi tarama stratejilerinin kullanılması, toksisitelerin erken tanı ve tedavisi edilmesi ve güvenli doz sonlandırma gibi uygulamalar ile ilgili olduğu vurgulanmıştır. Araştırmacılar, çalışmalarında uygun hasta seçimi ve yan etki yönetimi ile güvenli yüksek doz IV IL-2 uygulamasının yararlı olacağını belirtmişlerdir[11].

IL-2 Kullanımında Görülen Sistemik Yan Etkiler: Hemşirelik bakımı

IL-2 kullanımında yan etkilerin şiddeti/ciddiyeti, uygulama yolu, dozu ve uygulama protokolüne göre değişiklik göstermektedir. IL-2 aralıklı IV bolus olarak uygulandığında yaklaşık 2-4. saatlerde yan etkilerin çoğu pik yapmaktadır. Genellikle, son dozdan

sonra zaman geçtikçe yan etkiler azalmaktadır. IL-2 tedavisi sonlandırıldığında ise, semptomların çoğunda azalma başlar ve 49-72 saat içinde ise normale döner. İlaca bağlı gelişen yan etkilerin çoğunun etyolojisi bilinmemesine rağmen, en yaygın görülen neden; IL-2 ilişkili kapiller kaçak sendromuna (CLS) dayandırılabilir. CLS ile TNF-α ve IL-5 gibi sitokinler, kompleman aktivasyon üretimi, nötrofil aktivasyonu, endotelyal hücre uyarıcı antijenlerini içeren diğer sitokinlerin üretimini stimüle ederler. CLS semptomları jeneralize ödem, hipotansiyon, oligüri, plevral effüzyon, pulmoner konjesyon ve batında asiti içermektedir. IL-2 kullanılan bireylerde, görülen semptomlardan, en yaygın olanı üşüme ve titremeye neden olan ***grip benzeri semptomlardır*** ve IL-2'nin ilk dozunun uygulamasından 30 dakika ile 2 saat içinde başlar ve sonraki dozlarda azalma eğilimi gösterir. Başlangıçta, bu semptomlar sıcak battaniyelerle tedavi edilebilir fakat üşüme ve titremeler geçmezse, 25-50 mg IV meperidine uygulaması önerilebilir. Diğer belirtiler baş ağrısı, halsizlik, artralji, myalji, anoreksi ve abdominal ağrıdır. Bu semptomların çoğu, IL-2'nin ilk dozundan önceki gece indomethacin, acetaminophen ve ranitidine (veya muadili) gibi non-steroidal antienflamatuar ajanlarla (NSAIDs) profilaktik olarak tedavi edilebilir ve IL-2 tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 24 saate kadar devam edilebilir. Yorgunluğu azaltmaya yardımcı olmak için, bireyler mümkün olduğunca aşamalı egzersiz programına alınabilir ve dinlenme periyodları düzenlenir. Kanser ve tedavi ilişkili yorgunluğu yönetme stratejileri; egzersizin günlük olarak orta derecede artırılması, yeterli hidrasyon ve beslenme, aktivitelerle dinlenmeyi dengeleme ve dikkati başka yöne çekme tekniklerini içerir. Uzun süreli SC IL-2 tedavisi alan bireyler için yorgunluğun yönetiminde eğitim ve destek önemlidir[2,12,13]. IL-2 kullanan hastalarda görülebilecek semptomlar tablo 1'de verilmiştir.

Gastrointestinal Semptomlar: Bulantı, kusma, diyare ve anoreksi gibi gastrointestinal (GI) belirtiler genelde yaygın görülmez. Bu semptomları yaşayan hastalara azar azar, sık yemesi önerilir. Kuru, soğuk veya tuzlu yiyecekler baharatlı, yağlı veya çok şekerli yiyeceklere göre daha az bulantıya neden olacağından dolayı tercih edilir. Bulantının giderilmesi için profilaktik olarak ondansetron veya granisetron gibi antiemetiklerle ve birlikte compazine, prochlorperazine, lorezepam veya phenergan gibi kombine tedaviler kullanılabilir. Başlangıçta antiemetik tedavi yeterli olmazsa, diğer gruptan bir ilaç eklenmesi veya başlangıçtaki ajanın uygun olan maksimum doz aralığında artırılması veya her ikisinin kombinasyonu tedavide önerilebilir. Örneğin, hastanız ondansetron ve ya 5-HT3 antagonisti alıyor ve bulantısı devam ediyorsa, tedaviye prochlorperazine gibi dopaminerjik antagonisti bir antiemetik eklenebilir. Rahatsız eden diğer bir GI yan etki ise, antiasitlerle kontrol altına alınan mide yanması veya reflü olabilir. Bu durumda gastrik toksisiteleri önlemek için proton pompa inhibitörleri verilmesi önerilir. Bazı vakalarda nadiren grade 3-4 toksisitesine kadar ulaşan diyare görülebilmektedir. Bu hastalara loperamide gibi antidiyaretikler verilebilir. Diyare şiddetli ve bu ilaçlarla azalmıyorsa, opioid uygulanabilir. Tedavi sonrası intestinal ileusu ağırlaştırabileceği için bu ilaçların kullanımı sırasında hastaların abdominal distansiyonunu, ağrısını ve barsak seslerini değerlendirmek gereklidir. Optiumun psikotropik etkileri nedeniyle tedavi öncesi ve boyunca nörolojik değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Kafein, alkol ve liften zengin yiyeceklerden kaçınması, şeftali, armut gibi pektin içeriği yüksek, kabuğu soyulmuş meyvelerin ve beyaz pirinç, muz ve yulaf ezmesi gibi besinlerin alımını arttırması konusunda hemşireler tarafından eğitilmesi gerekir. IL-2 tedavisi sırasında nadiren iç organlarda perforasyon gelişebilmektedir, bu durumda hastalar yakınen izlenmelidir[2,12-14].

Kardiyopulmoner Semptomlar: IL-2 verilişi, kapiller sızıntı sendromu (CLS) olarak bilinen, intravasküler alandan interstisyel alana sıvı geçişine yol açan vasküler geçirgenlikte şiddetli artışa neden olmaktadır. Intravasküler alanda sıvı azaldığında, oligüri, taşikardi ve hipotansiyon gelişebilmektedir. Oligüri, genellikle hipotansiyondan önce gelişmekte olduğundan hastanın aldığı ve çıkardığının doğru bir şekilde ölçümü önemlidir. Hipotansiyon IL-2 tedavisi nedeniyle geliştiğinden, tedaviden bir gün önce antihipertansif ilaçlarını kesmeleri konusunda bilgi verilir[2,15-17]. IL-2'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden dolayı, kalp hastalığı olan ya da şüpheli kardiyak sorunu olan ve 50 yaş üzeri hastaların tedavi öncesi tarama sürecinin bir parçası olan ***Talyum kardiyak stres*** testinden geçmesi gerekmektedir. Bu önlemlerin hepsi miyokardiyal infarktın insidansını azaltmak için yapılır[2]. IL-2 tedavisi alan hastalarda görülen miyokardit, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonuna bağlıdır. Klinik açıdan artmış kreatinin kinaz enzimlerinden olan MB bantta yükseklik görülmektedir. IL-2 tedavisinin 1 ya da 2 gün sonrasına kadar bu enzimler görülmeyebilir ve günlük laboratuar çalışmaları sırasında saptanır. Hastalar genellikle asemptomatik olsalar da, kardiyak monitorizasyon, troponin seviyeleri ve elektrokardiyogram göstergeleri durumu belirler. İleriki IL-2 dozlarını almadan önce miyokardiyal disfonksiyonu elimine etmek için hastalara ekokardiyogram yapılmalıdır. Eğer EKO normal ise, hasta ileriki IL-2 dozlarını alabilir. Tedavi sırasında hastaların %6'sında kardiyak aritmiler gözlenmiş olup, en önemlisi supraventiküler (atriyal fibrilasyon ya da taşikardi) artmilerdir. Bu durumlar genellikle kısa sürmektedir ve hemodinamik dengesizliğe neden olmamaktadır. Sistemik toksisiteler, çoklu sıvı, elektrolit ve metabolik anormallikler olduğunda pik yaparak ortaya çıkmaktadır. Tedavide; IL-2 terapisi kesilir, diüretik tedavi ile kalp yükü azaltılır, elektrolit dengesizliği düzeltilir ve iyi oksijenasyonun sağlanması için önlemler alınır. Daha sonra digoksin, verapamil, diltizem ya da adenozin gibi ajanlarla hastaya müdahale edilir. Hasta güvenliği sağlandıktan sonra, kardiyak aritmi gelişme riski düşüktür. IL-2 kullanan hastalarda periferal ödem, karında asit ve pulmoner ödem gelişebilir, bu durumda; intravasküler sıvı kaybını tedavi etmek için, ya normal salin veya ringer laktat ile IV sıvı replasmanı yapılır. Respiratuar semptomlar, sıvının fazla olduğunu ve kapiller sızıntı sendromuna bağlı pulmoner ödemin gerçekleştiğini gösteriyor ise, hastada taşipne, dispne ve oskültasyonla duyulan raller gelişebilir. Bu sebeplerden dolayı, solunum seslerinin sıvı tedavisi öncesi ve sonrası dinlenilir ve verilen sıvı bolusunun günde 1-2 lt'yi geçmemesi gerekir. Sigara içme ve pulmoner tümör öyküsü olan hastalara IL-2 tedavisi öncesi pulmoner fonksiyon testi yapılmalıdır[2,12,15-17].

Renal Semptomlar: IL-2'ye bağlı renal disfonksiyon, prerenal azotemi olarak tarif edilir. Hipotansiyon ve intravasküler volüm azaldığında, renal perfüzyon azalır ve oligüri gerçekleşir. Aynı zamanda IL-2, böbrekler üzerine direkt toksik etkisi ile idrar çıkarımda azalmaya katkı sağlayarak, serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN)'da artışa neden olur. Nefrektomi olmuş RCC'lı hastalarda disfonksiyon gelişmesi açısından risk daha fazladır. Nefrotoksisiteye neden olan diğer risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet ve önceden var olan hipertansiyondur. Oligüri ilk olarak, dolaşan sıvı volümünü arttırmak için sıvı bolusu ile tedavi edilmelidir. Genellikle kreatinin seviyelerinin normale dönmesi 7 ile 14 günü bulabilmektedir. Hastalara sıvı replasmanı yapılmasına rağmen, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipofosfatemiyi içeren elektrolit dengesizlikleri sıklıkla görülmektedir. Elektrolit seviyeleri günlük takip edilmeli ve gerektiğinde yerine konmalıdır[2,12-14,16,18,19].

Nörolojik Semptomlar: IL-2 kan beyin bariyerini geçmektedir ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'ında artışa neden olabileceğinden dolayı hastalarda IL-2'ye bağlı nörolojik yan etkiler geliştirebilir. Bu yan etkiler; laterji, anksiyete, gerçeğe yakın rüyalar, konfüzyon, uyku bozuklukları, azalmış konsantrasyon, duygu durum dalgalanmaları, hırçınlık, halüsinasyonlar, depresyon ve koma durumu olabilir. Diğer yan etkilerin tedavisi için verilen ilaçlardan titremede kullanılan meperidin ve bulantı için kullanılan fenotiyazin ya da lorezepamın birlikte kullanımı da bu semptomların görülmesine neden olabilir. Bu durumda hastaların mental durum değişiklikleri dikkatle izlenmelidir. IL-2 tedavisi nöropsikiyatrik toksisitenin ilk işaretinin görülmesiyle birlikte bu etkileri daha da kötüleştirebileceğinden birkaç gün süreyle tedaviyi artırmadan önce kesilmelidir.

Nörotoksisite geliştiğinde, sedatize edilmiş hastalarda aspirasyon riski önemli bir tehdit haline gelebilir. Bu durumda bazen hastanın entübe edilmesi gerekebilir. Hemşirelik girişimlerinde önemli bir alanı kapsayan bu yan etkilerin nörolojik kötüleşme açısından yakından izlenmesi gerekmektedir. Hasta ve aileleri ile güven verici bir ilişki kurularak nörotoksisite nedeniyle oluşan yan etkilerin normal ve geri dönüşlü olduğunun söylenmesi anksiyeteyi azaltmada yardımcı olur. Yeniden oryante etme, gevşeme teknikleri ve müzik terapisi hastaların rahatsızlıklarını azaltmaya yardımcı olabilir[2,12-14,16,20,21] .

Ciltle İlgili Semptomlar: IL-2 özellikle deri ve mukoz membranları etkiler. Genel kızarıklık ya da eritematoz döküntü, kaşıntı, ciltte kuruluk gibi sorunlar, tedavinin ilk 3. gününden başlayarak 6 haftaya kadar devam edebilir. Olası diğer dermatolojik yan etkiler ise ciltte yanma, palmar ve plantar deskuamasyon şikâyetlerini içerebilir. Dermatolojik rahatsızlık, yumuşak sabun ya da temizleyicilerle yıkama, alkol içermeyen losyon kullanımı ile giderilir. Topikal steroidlerden kaçınılmalıdır. Aşırı kaşıntısı olan hastalar için tıbbi destek alınmalıdır. Hastalar da çeşitli derecelerde mukozit, glossit, stomatit, faranjit ve tat alma değişimi sorunları görülebilir. Özellikle ağızda gelişebilecek mukozit için tedavinin başından itibaren Na klorürlü gargara önerilir. Gelişen mukozitin derecesine göre tıbbi yardım alınır. Aşırı sıcak, soğuk veya sert yiyecekler ağız mukozasına zarar verebileceği için bunlardan kaçınılmalıdır. Hastaların yumuşak veya sıvı yemesi ve tahriş edici olabileceğinden sigara ürünleri ile alkollü içeceklerden kaçınmaları önerilir[2,12-14,16,22,23] .

İmmunolojik/**Metabolik Semptomlar:** IL-2 tedavisi alan hastalarda, IL-2 nötrofil fonksiyonlarını bozduğu için enfeksiyon ölümcül komplikasyon olabilir. Bu nedenle perirektal alan dahil olmak üzere, IV girişim yerleri ve tüm mukozal alanların tedavi sırasında enfeksiyon riski arttığı için sık sık değerlendirilmesi gerekmektedir. Her kurumun kendi politikası gereğince periferik venöz kateterler rutin olarak değiştirilmeli ve santral venöz kateter bakımları titizlikle yapılmalıdır. Gerekirse, santral venöz kateterli hastalarda enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik tedavisi kullanılabilir. Bazı kurumlarda IL-2 alan hastalarda uzun süreli kalıcı kateterler, enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı için kullanılmaz. IL-2 tedavisine bağlı oluşan diğer yan etkileri laboratuvar değerlerindeki değişimler yansıtmaktadır ve düzenli olarak bu değerlerin izlenmesi gerekmektedir. Lenfositopeni/nötropeni hızla gelişir ve tedavi boyunca devam eder, bu durum hastalarda enfeksiyon gelişimi açısından risk oluşturur. Trombositopeni ve anemi gelişebilir ve hastanın peteşi, purpura, ekümoz, epistaksis, hematüri, gaitada gizli kan gibi gizli kan kayıpları için değerlendirilmesi gerekir. IL-2 tedavisi alan hastalarda

tedavi sırasında genel olarak alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve geri dönüşümlü kolestazın göstergesi olan total bilirubin seviyelerinde yükselmeler gözlenir[2,12-14,16,22,23].

Hipersensivite reaksiyonları: IL-2 ile tedavi edilen hastalarda kontrastlı boya ya da ilaçlara karşı aşırı duyarlılık gelişebilir. Bu durum hastaların %10'u ile % 28'inde görülür, IV kontrast madde verilmesinden kısa bir süre sonra wheezing, döküntü, diyare, titreme, ateş, bulantı, hipotansiyon, ödem ve oligüri gelişebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları özellikle furosemid gibi diürez sağlayan ilaçların IL-2 sonrası alımı ile görülmektedir. Destekleyici önlemler ve difenhidramin semptomları hafifletmede yararlıdır. Steroidler, IL-2'nin etkisini bloke ettikleri için kullanılmamalıdır[2,12-14,16,21-23].

IL-2 Uygulaması ve dikkat edilecek noktalar

IL-2 uygulaması SC ve IV yolla yapılır. Genel olarak subkutan yolla IL-2 (SC IL-2)

Tablo 1. IL-2 Kullanımına Bağlı Hastada Görülebilecek Olan Semptomlar ve Müdahaleler (özet)

Sistemler	Semptomlar	Patofizyoloji	Müdahaleler
Kardiyovasküler	*Periferik ödem *Hipotansiyon *Taşikardi *Kilo artışı *Asit *Aritmi	Kapiller sızıntı sendromu (Capillary leak sendrom, CLS): Intravasküler alandan interstisyel alana sıvı geçişi kalp hızında artışa ve kan basıncında azalmaya neden olur.	*4 saatte bir kan basıncı monitorizasyonu *Order edilen sıvı replasmanı *Sık Aldığı-Çıkardığı Takibi *Günlük elektrolit takibi
Solunum	*Raller *Dispne/Nefes darlığı *Artmış solunum hızı *Hipoksi *Nazal/sinüs konjesyon	CLS	*Solunum seslerinin 4 saatte bir ya da gerektiğinde daha sık dinlenmesi *Solunum seslerinin sıvı replasmanı öncesi ve sonrası dinlenmesi *O2 saturasyon takibi *02 tedavisi
GIS	*Anoreksia *Bulantı/Kusma *Mukozit *Diyare *ileus	Nedeni bilinmiyor	*Antiemetik *Antidiyaretik *Uygun ağız bakımı *Perirektal bakım *Nutrisyon danışmanlığı *Antiasit, proton pompası inhibitörü kullanımı
Renal	*Oligüri *Artmış kreatinin *Artmış BUN	1.CLS: Azalmış intravasküler volüm 2.IL-2 kümülatif etkisi: böbrekler üzerinde direkt etkiye neden olması	*Sıvı replasmanı *Düşük doz dopamin (2-4 mcg/kg/min) *Foley katater takılarak AÇİ'nin yapılması

Sistemler	Semptomlar	Patofizyoloji	Müdahaleler
Hemotoloji	*Anemi *Trombositopeni *Lenfositopeni	1. Aneminin kısmen kemik iliği supresyonu 2. Kümülatif IL-2 dozu	*Günlük aralıklı CBC *Peteşi, purpura ve ekümozların değerlendirilmesi *Kusmukla ve feçesde kan takibi *Ateş monitorizasyonu *Cilt, perirectal ve oral mukoza gibi potansiyel enfeksiyon alanlarının değerlendirilmesi
Grip benzeri semptomlar	*Ateş *Titreme *Halsizlik *Atralji *Yorgunluk	*IL-2'nin hipotalamik düzenleme merkezini etkileyebilir *TNF-α düzeyinin IL-2 tarafından uyarılması ile gerçekleşebilir	*Profilaktik olarak antienflamatuar ajanlar *Titreme için ılık/sıcak örtü *Titreme için meperidine
Hepatik	*Yükselmiş bilirubin *Artmış transaminaz	Reversible kolesistit sonucu ortaya çıkmaktadır.	*Günlük karaciğer fonksiyon testlerinin takipi
Deri	*Kaşıntı *Eritamöz rash *Kuru cilt, soyulma ve dökülme	Nedeni bilinmiyor	*Alkol içermeyen cilt losyonları *Yulaf ezmesi banyosu *Günlük duş alınması *Yumuşak sabunlar *Kaşıntı önleyici ilaçlar *Dışarı çıkmadan önce güneş koruyucu krem
Nöroloji	*Konfüzyon *Yorgunluk *Uyuklama *İrritasyon/ Ajitasyon *Halüsinasyon *Anksiyete *Uyku bozuklukları	1.IL-2'nin kan beyin bariyerini geçmesi sonucu beyin omurilik sıvısının artması 2.Bozulmuş uyku düzeni/yoksunluk	*8 saatte bir ya da gerektiğinde mental durum değerlendirmesi *Anksiyolotik ve uyku ilaçlarının sınırlandırılması *Tedavinin kesilmesi *Bilinçsizlik durumunda airway ile koruma
Psikolojik	*Korku *Göz dalması *Depresyon *Değişken ruh hali	Nedeni bilinmiyor	*Emosyonel destek *Gevşeme tekniklerinin öğretilmesi *Güvenli çevrenin sağlanması *Sosyal hizmet uzmanı ile bağlantının sağlanması *Aile ve hastanın endişelerini gidermek

Kaynak: Yarbro, CH. Wujcik, D. Gobel, BH. Cancer Nursing, Principles nnd Practice, 7th. Edition, Jones And Bartlett Publishers, 2011, London.

Kısaltmalar: CLS: kapiller sızıntı sendromu, IL-2. interlökin-2, BUN: kan üre nitrojen, GIS: gastrointestinal sistem.

alan hastalarda yan etkiler daha az görülür. SC IL-2 kullanılan hastalarda bulantı ve kusma şikâyeti daha az görülür iken, yorgunluk, miyalji ve ateş gibi şikâyetler daha fazla görülebilir. Subkutan yolla tedavi süreci IV formlara göre daha uzun sürdüğünden (6 ay/daha fazla) semptomlar daha fazla gibi görünse de toksisiteleri daha düşüktür. Genelde ilacın SC uygulamasından ilk 2 ile 8 saat arasında hastanın ateşi 38-40 °C dereceyi bulur (enjeksiyon sonrası yaklaşık 4 saatte pik yapar), bu nedenle tedavi öncesi premedikasyon yapılması önerilir. Hastanın semptomları, oral analjezik, antipiretik ve antiemetiklerle tedavi edilebilir ve genel olarak bu şikayetler tedavi sürecini etkilemez. Örneğin, IL-2 uygulaması akşam yemeği saatinde (st:18.00) yapılır ise, yatmadan önce yaşanacak olan ilk ateş ve titreme sorununun önüne geçilmiş olunur ve böylece hasta gece boyunca rahat uyuyabilir. Ayrıca hastaların hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonlarının göstergelerinde orta düzeyde laboratuvar değişiklikleri görülebilir. SC IL-2 tedavisi alan hastalarla ilgili diğer konular; hastaları evde destekleme sistemlerinin olması, kendi kendine enjeksiyon yapabilme (uygun taburculuk eğitimi), hastaların genel durum bozukluğunda tıbbi ekibe ulaşma rahatlığının sağlanmasıdır[1,2,12-16].

Yüksek doz IL-2 uygulamasına bağlı yaşanabilecek sistemik toksisiteden dolayı, hasta seçimininin dikkatli ve titiz şekilde yapılması gerekir. IL-2 tedavisine başlamadan önce adayların dikkatli şekilde taramalarının yapılmış olması gerekmektedir. Pulmoner fonksiyonları sınırlı, aktif kalp hastalığı veya semptomatik beyin metastazı olan hastalar ciddi komplikasyonlar açısından anlamlı şekilde risk altındadır ve IL-2 uygulaması için nadiren uygundur. IL-2 tedavisi için hastaların bağışıklık sisteminin güçlü olması şarttı aranır, HIV hastalarında araştırma amaçlı düşük dozda kullanılmasına rağmen, HIV ve diğer aktif enfeksiyon durumlarında, tedavi öncesi hastanın dikkatle değerlendirmesi gerekmektedir. IL-2 tedavisinin fetüs üzerine etkileri bilinmediğinden, hamile olma potansiyeli olan kadınların tedavi öncesinde gebelik testi yaptırmaları, tedavi sırasında da gebe kalmamak için doğum kontrol yöntemleri kullanmaları gerektiği anlatılmalıdır. Ayrıca, IL-2'nin etkileri bilinmediğinden tedavisi sırasında annelerin bebeklerini emzirmemeleri gerektiği belirtilir. Düşük doz veya SC IL-2 alan hastalarda akut toksisite minimize edilir ise, hastalar daha uzun süre tedavi alabilirler. Solunum sistemi tutulumu ya da diğer tıbbi nedenlerden dolayı kötü bir performans durumunda olan hastalar yüksek doz IL-2'yi tolere edemeyebilir bunun yerine düşük doz/ SC IL-2 uygun olabilir[2,12-16].

Taburculuk eğitimi

Taburculuk sonrası görülen yaygın kalıcı yan etkiler; döküntü, kuruluk, ciltte soyulma, yorgunluk ve anoreksidir[2,12-15]. Bu nedenle hastalara taburculuk eğitimi verilmelidir. Hastalardan bir günlük tutmaları ve bu günlüğe günlük kilo ve vücut sıcaklıklarını, kendi kendilerine yaptıkları IL-2 enjeksiyonlarını ve tedavi sırasında meydana gelen yan etkileri kaydetmeleri istenir.

IL-2 Tedavisi alan hastaların taburculuk eğitiminde yer alacak bilgiler[2,12-15]

- Yavaş yavaş besin alımınızı artırın. Eski iştahınız tamamen geri dönene kadar, yüksek kalorili ve proteinli yiyecekler almaya devam edin.
- Diyetinizdeki besin çeşitlerini kademeli olarak artırın.
- Günde 12 ya da 8 bardaktan fazla su için. Yeterli sıvı alıp almadığınızdan emin olmak için idrar renginizi takip edin. Yeterli sıvı tüketiyorsanız idrarınız açık

sarı ya da berrak renkte olmalıdır. İdrarınız koyu ya da koyu sarı renkli ise sıvı alımınızı artırın.

- Enerjinizin tamamen geri dönmesi yaklaşık bir hafta sürebilir. Yavaş yavaş egzersizleri artırma ve gün boyunca sık sık dinlenme molaları verme, enerji kazanmada size yardımcı olabilir. Tüm gün boyunca uyumamanız önemlidir. Bu durum yorgunluğunuzu artıracaktır.
- Uyku bozuklukları ve sıra dışı rüyalar tedaviden sonra 2 ila 3 haftaya kadar devam edebilir.
- Hava bulutlu ya da kapalı olsa dahi güneşten koruma faktörü (SPF) 15 ve üzerinde olan güçlü bir güneş koruyucu kullanın.
- Güneşe karşı ekstra korumalı geniş kenarlı şapka, uzun kollu elbise ve pantolon giyin.
- Cilt yan etkileri 6 hafta sürebilir. Hastanede kullandığınız krem, yağ ve losyonları kullanmaya devam edin.
- Yumuşak sabun kullanmaya devam edin, klorlu ya da tuzlu suda yüzmekten kaçının. Eğer yüzerseniz, hızlıca durulanın ve cildinize krem, losyon uygulayın.
- Tedaviden sonra en az bir hafta araba kullanmayın.
- Steroid ya da kortizon içeren hiçbir ürün KULLANMAYIN. Nemlendiriciler dahil pek çok ürün bu maddeleri içermektedir. Herhangi bir ilaç, krem ya da merhem kullanmadan ÖNCE mutlaka sağlık ekibi ile kontrol edin.

Sağlık bakım ekibine bildirilmesi zorunlu semptomlar

- 48 saatten uzun süren bulantı, kusma ya da diyare
- Herhangi bir bulantı, kusma ya da diyare başlangıcı
- Nefes almada zorluk
- 38.2 °C'den yüksek olan ateş
- Göğüs ağrısı
- Baş ağrısını da içeren yeni bir ağrı başlangıcı

Sonuç Olarak;

Gelecekte, kanser tedavisinde biyoterapi ajanlarının kullanımının artacağı ve daha başarılı sonuçlar elde edileceğine inanılmaktadır. Hemşireler olarak biyoterapi alanındaki gelişmeleri takip etmek, bu konuda bilgi ve tecrübe sahibi olmak durumundayız. Bu ajanların içinde yaygın olarak kullanılan IL-2 kullanımı ve hemşirelik bakımı hakkında bilgi veren bu makalenin meslektaşlarımızın konu hakkında zenginleşmesine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. İliçin, G. Biberoğlu, K. Süleymanlar, G. Ünal S. İç Hastalıkları, 3. Baskı, Güneş Tıp Kitapevi, 2012, Ankara.
2. Yarbro, CH. Wujcik, D. Gobel, BH. Cancer Nursing, Principles and Practice, 7th. Edition, Jones And Bartlett Publishers, 2011, London.

3. Bindon C, Czerniecki M, Ruell P, et al. Clearance rates and systemic effects of intravenously administered interleukin-2 (Il-2) containing preparations in human subjects. Br J Cancer. 1983; 47: 123–133.

4. Widmaier, EP. Raff, H. Strang, Kt. Çeviren: Özgünen, T. Vander İnsan Fizyolojisi, Vücud Foksiyon Mekanizmaları, 13. Baskı, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2014.

5. Hauschild A, Weichenthal M, Balda B-R, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. J Clin Oncol. 2003; 21: 2883–2888.

6. Buzaid AC. Biochemotherapy for advanced melanoma. Crit Rev Oncol/Hematol. 2002;44: 103–108.

7. Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon-alfa2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2008; 26:1–9.

8. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-α2b in metastatic melanoma. Ann Oncol. 2006;17: 571–577.

9. Mavroukakis SA, Muehlbauer PM, White RL, Schwartzentruber DJ. Clinical pathways for managing patients receiving Interleukin-2. Clin J Oncol Nurs. 2001;5: 207–217.

10. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of highdose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 3127–3132.

11. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. Cancer. 1998;83:797–805.

12. Schwartz RN, Stover DL. Dutcher J. Managing Toxicities of High-Dose Interleukin-2 Oncology 2002; URL:http://www.cancernetwork.com/renal-cell-carcinoma/managing-toxicities-high-dose-interleukin-2#sthash.OR0anQGp.dpuf, April 5, 2014.

13. Prometheus Announces Inclusion of Proleukin® (Aldesleukin for Injection) / Interleukin 2 in SITC Guidelines for Treatment of Cutaneous Melanoma, URL:http://www.nestlehealthscience.com/newsroom/press-releases/prometheus-sitc-guidelines, April 7, 2014.

14. Antonio C. Buzaid AC. Atkins M. Practical Guidelines for the Management of Biochemotherapy-related Toxicity in Melanoma, URL:http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/9/2611.long, April 7, 2014.

15. Fadıloğlu Ç. Tokem Y. Özçelik H. Biyolojik ajanların kullanımında hemşirenin sorumlulukları, TOD 2008; 23(1): 45-53.

16. Karadokovan, A. Eti Aslan, F. Dâhili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım, Geliştirilmiş Baskı, Nobel Kitapevi, Adana, 2011.

17. Kelle İ. Kanser tedavisinde biyotoksinler, Dicle Tıp Dergisi, 2007; 34(3): 226-232.

18. Erol, Ç. (Ed.). İç Hastalıkları, 1. Baskı, MN Medical&Nobel Ltd. Sti., Ankara, 2008.

19. Furuncuoğlu, Y. Dâhiliye Akıl Notları (Özet. Pratik.Referanslı), Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2013.

20. Habermann, TM. Ghosh, Ak. Çeviri Ed.: Ünal, S. Demir, AU. Mayo Clinic İnternal Medicine Concise Textbook (Türkçesi). Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2009.

21. Ignatavicius, DD. Workman, MN. Medical-Surgical Nursing, Patient-Centered Collaborative Care, 6 Edition, Saunders Elsevier, USA, 2010.

22. Oliveria, GHM, Nesbitt, GC, Murphy, JG. Çeviri Ed. Ünal, S. Cankurtaran, M. Mayo Clinic Medical Manual (Türkçe), Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2010.

23. Runge, MS. Greganti, MA. Çeviri Ed.: Ünal, S. Demir, M. Netter İç Hastalıkları, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2009.