

Pediyatrik Onkolojide İlaç Ekstravazasyonu: Tek Merkez Deneyimi

Drug Extravasation in Pediatric Oncology: Single Center Experience

Betül Sevinir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji
Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Betül Sevinir, Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: 0224 295 04 42 Fax: 0224 442 81 43
E-posta: bsevinir@yahoo.com

Alındığı Tarih: 04.02.2008 **Kabul Tarihi:** 07.04.2008

ÖZET

Amaç: Sitotoksik kemoterapi uygulamalarında ekstravazasyon sıklığı değişkendir. Bu çalışmanın amacı merkezimizde ekstravazasyon sıklığını ve risk faktörlerini tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 2004-2007 yılları arasındaki hasta kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı alan hasta sayısı, ekstravazasyon sayısı, demografik ve klinik özellikleri belirlendi.

Bulgular: Merkezimizde pediyatrik onkoloji hastalarında kemoterapi ekstravazasyonu insidansı %0.4 bulundu. Ekstravazasyon görülen hastaların %41'i üç yaşından küçüktü. Kemoterapi başlangıcından median 9 hafta sonra ekstravazasyon gözlemlendi. Ekstravazasyonların %77'si poliklinik koşullarında ve %59'u haftada bir tedavi alan grupta idi. En sık vinka alkaloidleri, aktinomisin ve adriamisin kaçıışı saptandı.

Sonuç: Sitotoksik kemoterapi ekstravazasyon sıklığı literatürle benzerdir. Daha küçük çocuklarda ve daha sık kemoterapi alanlarda risk daha yüksektir. (*Güncel Pediyatri 2008; 6: 1-4*)

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, ekstravazasyon, insidans, çocukluk çağı

SUMMARY

Aim: The frequency of cytotoxic chemotherapy extravasation is uncertain. The aim of this study was to determine extravasation frequency and to verify the risk factors in our center.

Materials and Methods: Hospital records of pediatric oncology patients at Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology between 2004-2007 were reviewed retrospectively. Number of the cases with chemotherapy extravasation, diagnosis, demographic and clinical features were recorded.

Results: The incidence of cytotoxic drug extravasation in pediatric oncology cases was 0.4%. Forty-one percent of extravasations were observed in patients under 3 years. The median extravasation time was 9th week of the chemotherapy. Most of the extravasation injuries were seen in outpatient clinic (77%) and mainly in cases who were having therapy weekly (59%). The most frequent site of extravasation was dorsal hand (82%). Causative drugs were vinca alkaloids, doxorubicin and dactinomycin.

Conclusion: The incidence of chemotherapy induced extravasations were similar with literature. Young age and weekly chemotherapy were major risk factors in pediatric oncology cases. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 1-4*)

Key words: Chemotherapy, extravasation, incidence, childhood

Giriş

Sitotoksik kemoterapinin birçok sisteme olan yan etkileri değerlendirilmektedir. Vital organ fonksiyonları, fertilité, nöroendokrin etkiler en sık araştırılan konulardır. Kemoterapinin akut yan etkileri arasında bulantı,

kusma, nötropeni öncelikli olarak ele alınmaktadır. İntravenöz kemoterapi uygulamalarındaki ilaç ekstravazasyonu çok sık rapor edilmemekle birlikte önemlidir. Ekstravazasyon, intravenöz uygulamalar sırasında ilaçların veya solüsyonların damar dışındaki çevre dokuya kaçıdır. Ağrı, enfeksiyon, hareket kısıtlılığı ve doku kaybı ola-

bilir. Kalıcı kozmetik bozukluklara ve fonksiyonel kayıplara yol açabilir. Literatürde daha çok erişkinlere ait deneyimler yer almaktadır. Pediatrik Onkolojide ilaç ekstravazasyonunun sıklığı merkezden merkeze fark gösterebilir. Periferik venlerden ilaç ekstravazasyonu %0.01-%6 arasında bildirilmiştir (1-5). Çocuklarda ve yaşlılarda bu oranın daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. Merkezimizde pediatrik onkoloji hastalarında ilaç ekstravazasyonu sıklığını tanımlamak ve hangi hastalarda daha fazla risk olduğunu belirlemek için bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalında 01.01.2004-31.12.2007 tarihleri arasında takip edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. İlaç ekstravazasyonu saptanan hastaların tanıları, tanı aldıkları tarih, yaş ve cinsiyetleri, hangi ilacın damar dışına sızdığı, ekstravazasyonun kemoterapi başlangıcından kaç hafta sonra geliştiği belirlendi. Aynı tarihler arasında kemoterapi almakta olan hasta sayısı ve aylık ve yıllık kemoterapi uygulama sayıları saptandı. İlaç ekstravazasyonu gözlemlendiğinde kaç hastanın hastanede yattığı, kaçının poliklinikte tedavi olduğu belirlendi. Veriler yüzde ve ortalama olarak sunuldu. Ortalama değerler \pm standart sapması ile verildi. Merkezimizde pediatrik onkoloji hastalarında kemoterapi uygulamalarında ilaç ekstravazasyonu insidansı hesaplandı.

Sonuçlar

Dört yıllık sürede lenfoma, solid tümör ve Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) tanısı ile kemoterapi almış olan 260 hastanın kayıtları değerlendirildi. Belirtilen tarihler arasında 5062 kemoterapi kürü uygulandığı belirlendi. Dosya ve poliklinik kayıtlarından 22 hastada sitotoksik kemoterapi ekstravazasyonu olduğu saptandı. Merkezimizde dört yıllık dönemde pediatrik onkoloji hastalarında ilaç ekstravazasyonu insidansı %0.4 olarak saptandı.

Antineoplastik ilaç uygulamalarında ekstravazasyon ve doku zedelenmesi gelişen hasta oranı %8.5 olarak belirlendi (n:22/260). Hiçbir hastada ikinci kez ekstravazasyon gözlenmedi. Ekstravazasyon gelişen hastalardan 18'i erkek, 4'ü kız çocuklardı. Doku hasarı sırasında yaş sınırları 1 yaş ve 17 yaş arasında değişmiş olup, yaş ortalaması 6.01 ± 4.40 yıl bulundu. Hastaların %68'i (n:15) 6 yaşından, %41'i (n:9) 3 yaşından küçüktü. Kemoterapi ekstravazasyonu gözlenen hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Hastaların %37'sinde Hodgkin dışı lenfoma ve Hodgkin lenfoma mevcuttu. Hastalardan %77'sinde (n:17) poliklinik koşullarında, %23'ünde (n:5) serviste kemoterapi alırken ekstravazasyon görüldü. Doku zedelenmesi görülen hastalarda subkutan port kateter yoktu. Hastaların %59'u (n:13) haftada bir intravenöz kemoterapi almaktaydı. Bu hastalar nefroblastoma ve yumuşak doku sarkomu hücum tedavisi alanlar ve LHH tanılı çocuklardı. Diğer olgular aldıkları protokollere göre 2-4 haftada bir

Tablo 1. Sitotoksik ilaç ekstravazasyonu gözlenen hastaların özellikleri

Hasta sayısı	22	
Yaş sınırları	1-17 yaş	
Ortalama yaş*	6.01 ± 4.40 yıl	
Tanı dağılımı	Hodgkin dışı lenfoma	% 28 (n:6)
	Hodgkin lenfoma	% 9 (n:2)
	Nefroblastoma	% 18 (n:4)
	Langerhans hücreli histiyositoz	%18 (n:4)
	Rabdomiyosarkom	% 9 (n:2)
	Nöroblastom	%4.5 (n:1)
	Retinoblastom	%4.5 (n:1)
	Medulloblastom	%4.5 (n:1)
	Ewing sarkomu	%4.5 (n:1)
Ekstravazasyon zamanı (Ortalama)*	11.9 ± 9.57 hafta	
Kemoterapi sıklığı	Her hafta % 59 2-4 hafta % 41	
(*Ortalama değerler standart sapması ile verilmiştir)		

tekrarlanan kürlerle veya blok tedavilerle izlenmekteydi. İlk kemoterapiden doku zedelenmesine kadar geçen süre 2-37 hafta arasında değişti. Ortalama süre 11.9 ± 9.5 hafta, median süre 9 hafta olarak gözlemlendi.

Bu seride doku zedelenmesine yol açan ilaçların %59'u vinka alkaloidleri idi. Bunu aktinomisin-D (daktinomisin) ve doksorubisin (adriamisin) izledi (Şekil 1). Kemoterapi ekstravazasyonu hastaların %86.5'inde üst ekstremitelerde el sırtı ve ön-kol bölgesinde, %13.5'inde ayak sırtında geliştiği görüldü. Hastaların %95'inde hiperemi, %91'inde yumuşak doku şişliği saptandı. Hastaların %82'sinde ağrı yakınması mevcuttu. Enjeksiyon bölgesinde vezikül gelişen tüm hastalarda doku nekrozu ve skar oluşumu gözlemlendi (Tablo 2).

Tartışma

Onkoloji hastaları diğer hastalardan daha fazla girişim ve tedaviye gerek duymaktadırlar. Çocukluk çağı kanserlerinde çoğu kez, birincil tedavi kemoterapi uygulanmasıdır. Kemoterapi öncesi ve sonrasında tam kan sayımı ve biyokimyasal kontroller sık tekrarlanır. Antineoplastik ilaçların çoğunluğu da intravenöz (İV) yolla uygulanır. Radyolojik görüntüleme sırasında İV kontrast madde verilmesi, antibiyotik kullanımı, elektrolit bozuklukları, parenteral beslenme gibi pek çok nedenle onkoloji hastalarında damar yolu açılması gereklidir. Küçük çocuklarda kısa sürede sayısız girişimle damar yolu açılması giderek zorlaşmaktadır. Bu nedenle yeni tanı alan onkoloji hastalarında port kateter konulması öncelikle tercih edilmektedir (6-8). Periferik damarlardan kemoterapi alan çocuklarda en önemli sorunlardan biri ekstravazasyon riskidir. Merkezimizde kemoterapi ilaçlarına bağlı ekstravazasyon ve doku zedelenmesi görülen hastaların tümü, çeşitli nedenlerle port kateter konulmamış hastalardır.

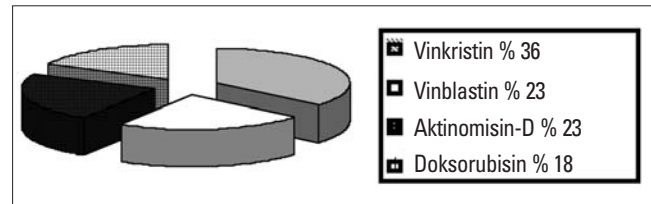
Uygulama yeri	
El sırtı	%82 (n:18)
Ön-kol	% 4.5 (n:1)
Ayak sırtı	%13.5 (n:3)
Yakınma/Bulgu	
Ağrı	% 82 (n:18)
Hareket kısıtlılığı	% 72 (n:16)
Hiperemi	% 95 (n:21)
Şişlik	% 91 (n:20)
Vezikül	% 50 (n:11)
Nekroz	% 50 (n:11)

Pediatrik tümörlerde kullanılan ilaçların bir kısmı damar dışına sızdığına zararsız veya hafif iritan (siklofosfamid, asparaginaz, ifosfamid, karboplatin, irinotekan, bleomisin vb) özelliktedir. Pek çok ilaç (vinkristin, vinblastin, antrasiklin grubu, aktinomisin-D, cisplatin, dakarbazin..) ise damar dışına geçtiğinde doku nekrozu yapan gruptadır (1-4,9). Merkezimizde dört yıllık sürede gözlenen nekroz yapıcı ilaç ekstravazasyonu insidansı %0.4, yıllık ekstravazasyon insidansı %0.1 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde bildirilen düşük ekstravazasyon insidansına uygunluk göstermektedir. İnsidansın daha yüksek olmamasındaki başlıca faktör kemoterapi uygulaması yapan ekibin deneyimidir. Onkoloji hemşireliği konusunda yetişmiş hemşireler bu konuda kilit önemdedir.

Çocukların tekrarlanan dozlar alması nedeniyle tüm kemoterapi uygulamalarına oranla ekstravazasyon sayısı düşüktür. Bununla birlikte istenmeyen kemoterapi etkilerinden olan ekstravazasyon, kemoterapi almış olan 260 hastadan 22'sinde (%8.5) görülmüştür. Onkolojik tedavinin yan etkilerinin önlenmesi güncel onkolojik yaklaşım ilkelerindedir. Hastaya ağrı veren, yaşam kalitesini bozan ve geç sekillere yol açabilen ilaç ekstravazasyonlarının en aza inmesi önemlidir.

Verilerimiz ve literatür bilgileri, kemoterapi süresi uzadıkça ekstravazasyonların arttığını desteklemektedir. Akut lösemili 87 çocukta cilt ve yumuşak doku komplikasyonu sıklığının %65-66 olduğu vurgulanmaktadır. Port kateteri olan hastalar dahil olarak bu seride ekstravazasyon ikinci sıklıktaki cilt ve yumuşak doku komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (7).

Yalnızca onkoloji hastaları değil prematüreler dahil bütün çocuk hastalarda ekstravazasyon riski olduğu da gözden kaçırılmamalıdır. Çünkü antineoplastik ilaçlardan başka kalsiyum glukonat, potasyum klorür, sodyum bikarbonat gibi elektrolit solüsyonları, hiperosmolar sıvılar (%10'luk glukoz, parenteral beslenme solüsyonları), mannitol, fenitoin, vazokonstrüktör ilaçlar (adrenalin, nor-adrenalin, dopamin, vazopressin), bazı antibiyotikler ve kontrast maddeler damar dışına sızarak doku zedelenmesine yol açabilir (5,10-12). İlaçların fazla hacimde veya basınçlı sistemlerle uygulanması da ekstre-



Şekil 1. Doku zedelenmesine neden olan ilaçlar

zasyon riskini artırmaktadır (12-14). Tüm bu sıvı ve ilaçların ekstravazasyonu izlenmelidir. Verilerimizin retrospektif değerlendirilmesi dosya kayıtları ile sınırlı kalmamıza neden olmaktadır. Prospektif bir araştırmada ekstravazasyonların sorgulanması daha ayrıntılı olarak sorunu tanımlamaya yardımcı olacaktır.

Bu seride ilaç ekstravazasyonu tanımlanan hastaların %68'inin altı yaşından, %41'inin üç yaşından küçük olması hasta yaşının önemini göstermektedir. Daha küçük çocuklarda daha fazla damar sorunu yaşandığı, damar yolunun korunamadığı günlük uygulamalardan bilinmektedir. Buna ek olarak beş yaşından küçük çocuklarda embriyonal tümörlerin daha fazla olması ve tümöre uygun kemoterapi protokollerinin uygulanma aralığı da ekstravazasyon riski ile ilişkilidir. Sunulan serimizde ilaç ekstravazasyonu saptanan hastaların %59'unun haftada bir kemoterapi alması, girişim sıklığının ekstravazasyon riskini artırdığını düşündürür. Poliklinik koşullarında haftalık ilaç alan nefroblastoma, rabdomyosarkoma ve LHH tanılı hastalar bu grubun %45'ini meydana getirmektedir. Pediatrik tümör istatistikinde yumuşak doku sarkomları tüm olguların %6-7'sini, nefroblastoma %5-6'sını, LHH ise %1-2'sini oluşturur. Haftalık veya haftada beş gün üst üste yinelenen kemoterapi protokolleri nedeni ile nefroblastoma, rabdomyosarkoma ve LHH olguları, daha fazla ilaç ekstravazasyonu riski taşımaktadır.

Merkezimizde on yaşından büyük çocuklarda başlıca Hodgkin dışı lenfomalarda ilaç ekstravazasyonu gözlenmiştir. B hücreli lenfomalarda uzun süreli infüzyon gerektiren ilaçlar hastanede yatırılarak uygulanmaktadır.

Merkezimizde damar yolu için en sık el sırtındaki venler kullanıldığından, ekstravazasyona bağlı doku zedelenmesi büyük oranda el sırtında (%82) gerçekleşmiştir. Bu bölgede gelişecek derin nekrozun el fonksiyonlarını bozma riski söz konusudur. Bununla birlikte küçük çocuklarda kalvarium venlerinin ve antekübital fossanın hiç kullanılmaması, riskli doku zedelenmelerini kısmen önlemektedir. Nadir olgularda kateterde kırılma veya kaçak nedeniyle toraks duvarına hatta mediastene kemoterapi ekstravazasyonu bildirilmiştir (10,15). Bununla birlikte port kateter sistemi ile ekstravazasyonu tam olarak önlemek mümkün olmasa da daha güvenli damar yolu olduğu kabul edilmelidir.

Gözlemediğimiz ekstravazasyonlar başlıca vinka alkaloidlerine (vinkristin ve vinblastin), aktinomisin-D ve doksorubisine aittir. Antrasiklinler ve antitümör antibiyotikler grubunda olan son iki ilaç DNA yapısındaki nükleik asitlere bağlanarak daha uzun süre doku hasa-

rına yol açmaktadır. Verilerimiz tüm kürler göz önüne alındığında serimizde ekstravazasyon sıklığının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak prospektif bir değerlendirme daha ayrıntılı veriler sunacaktır. Merkezimizde ekstravazasyon sıklığına ait bu ilk değerlendirme, bu konudaki iyileştirme çalışmalarına basamak oluşturacaktır.

Kaynaklar

1. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:367-98.
2. Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:45-63.
3. Langstein HN, Duman H, Seeling D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapy extravasation injury. *Ann Plast Surg* 2002;49:369-74.
4. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 2004;15:858-62.
5. Hoşnüter M, Babuççu O, Kargı E, ve ark. Yaşlılarda sık görülen bir medikal travma: "Ekstravazasyon yaralanmaları" sınıflama ve tedavi yaklaşımları. *Türk Geriatri Dergisi* 2005;8:101-6.
6. Carr E, Jayabose S, Stringel G, et al. The safety of central line placement prior to treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood&Cancer* 2006;47:886-8.
7. Demircioğlu F, Yılmaz S, Ören H, et al. Skin and soft tissue complications in pediatric leukemia patients with and without central venous catheters. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:32-5.
8. Akyüz C, Yarış N, Şenocak ME, ve ark. Pediatrik Onkolojide tümüyle cilt altına yerleştirilen santral venöz kateterlerin kullanımı. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2001;11:141-7.
9. Schulmeister L. Managing vesicant extravasations. *Oncologist* 2008;13:284-8.
10. Alfaro-Rubio A, Sanmartin O, Requena C, et al. Extravasation of cytostatic agents: a serious complication of oncological treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:169-76.
11. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg* 2001;71:285-9.
12. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, et al. Frequency, management, and outcome of extravasation of nonionic iodinated contrast medium in 69 657 intravenous injections. *Radiology* 2007;243:80-7.
13. Amaral JG, Traubici J, BenDavid G, et al. Safety of Power injector use in children as measured by incidence of extravasation. *AJR* 2006;187:580-3.
14. Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. *Oncol Nurs Forum* 2006;33:1134-41.
15. Bozkurt AK, Uzel B, Akman C, et al. Intrathoracic extravasation of antineoplastic agents: Case report and systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003;26:121-3.