

Güncel Kılavuzlar Işığında Anti Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Biyolojik Ajanların Klinik Kullanımı

Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN¹, Nur BAŞAK¹, Elif SARITAŞ YÜKSEL²

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) büyük sitokin ailesinin bir üyesidir. Sitokinler birçok farklı mesajı iletmek dışında bağışıklık, iltihaplanma, hücre büyümesi, fibrozis vb. dahil olmak üzere önemli biyolojik olaylarda kilit aktörlerdir (1). Vücuda işgalci hücrelerin girmesiyle makrofajlar, sitokin ve diğer antijenlerin salgılanmasına neden olmaktadır (2). Fazla salınımı ile özellikle kemik ve eklem hasarlarına ya da iltihaplarına neden olan TNF- α 'yı baskılamak için anti-TNF- α ajanları günümüzde sıklıkla kullanılır (3).

TNF- α inhibitörleri; romatoloji, gastroenteroloji ve dermatoloji alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak TNF- α 'nın zararlı etkilerini baskımlarken, inflamasyonu engelleme, tümörü eritme gibi önemli yararlı etkileri de bastırıldığı için, anti-TNF tedavisi sırasında ciddi yan etkilerle karşılaşılabilir. Farklı ülkelerde bunu en aza indirmek adına tedavi sürecine başlamadan önce tarama kılavuzları kullanılmaktadır (3,4). Ülkemizde ise buna yönelik 2016 yılından bu yana kullanılan sadece tüberküloz (TBC) enfeksiyonuna yönelik geliştirilmiş bir kılavuz bulunmaktadır. Bunun dışında bu ilaç grubunun uygulanmasına yönelik bir kılavuza rastlanmamıştır.

Anti-TNF ajanlarının kullanımı esnasında görülen yan etkiler yaşam kalitesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu için hekim ve hemşireler yan etkilerin görülme riskini en aza düşürecek şekilde öngörüye sahip olmalıdırlar. Bunun yanı sıra biyolojik ajanların hazırlanışı, kullanımı, takibi ve eğitimi de sağlık profesyonellerinin sorumlulukları arasındadır (3-6).

Bu derlemede biyolojik ajanların kısa tarihi, anti-TNF- α ajanlarının kullanım alanları, çeşitleri, yararlanımı, görülen yan etkileri, yan etkileri önlemek için kullanılan Türkiye'deki ve diğer ülkelerdeki kılavuzların farkı ve tedavi sürecine yönelik bilgiler aktarılmaktadır.

BİYOLOJİK AJANLARIN TANIMI ve TARİHÇESİ

Biyolojik ajanlar; biyolojik kaynaklarla elde edilerek, biyolojik yanıt üzerinde etkiye sahip ajanlardır. Bu ajanlarla yapılan tedavi şekline "biyoterapi" adı verilmekte olup günümüzde kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde ilk sıralarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Biyolojik ajanlar hücrel ve humoral immün tepkileri indükleyerek immün sistemi stimüle edici etkiye sahiptir, ancak immün sistem harici biyolojik süreçleri de etkilemektedirler (5).

İlk olarak 1891 yılında, Dr. William B. Coley, inopere sarkomlu bir hastasına, ürettiği enfeksiyon ile malign tümörü küçülteceğini düşünerek streptokok bir bakteri enjekte etmiş ve 1000'den fazla hastaya da aynı tedavi yolunu uygulayarak immünoterapinin temelini atmıştır (1,6-8). Tartışması ve araştırması 2000'li yıllara kadar devam eden biyolojik ajanlar artık günümüzde çoğu tedavide kullanılmaktadır. Biyolojik ajanların bu kadar çok kullanılmasının bir başka sebebi ise daha yüksek seçiciliğe ve daha az toksik yan etkiye sahip olmasıdır. Ancak hibridoma (sadece melez hücre grubunda, özellikle B ya da T lenfositlerinin miyeloma hücreleri ile birleşmesi ile oluşan, sürekli kontrolsüz bir şekilde antikör ya da T hücresi reseptörleri meydana getiren, genellikle monoklonal antikör oluşturan hücreler), gen teknolojisi ve rekombinant DNA teknolojisi gibi pahalı tekniklerle üretildikleri için satış fiyatları da oldukça pahalıdır (7,8).

BİYOLOJİK AJANLARIN ÇEŞİTLERİ ve KULLANIMI

Biyolojik ajanlar hastalık mekanizmalarını hedef alırlar. İmmünojenik yapıdadırlar ve genellikle küçük, subklinik ve ge-

çici bir olgu ortaya çıkarabilirler. Bununla birlikte, bu ilaçlar tam hücrel ve humoral immün tepkileri indükler, ana klinik sonuçlar ise aşırı duyarlılık reaksiyonları veya tedaviye cevap vermeme şeklinde olabilir (9).

Çoğu literatürde biyolojik ajanlar beş grupta sınıflanmaktadır: interferonlar, interlökinler, koloni stimüle edici faktörler, monoklonal antikörler ve diğer biyolojik ajanlar (levamizol, efektör hücreler, aşılar ve TNF) (4,9-12). Bu ajanlar; kanser, kardiyovasküler, nörolojik, otoimmün, solunumsal, gastrointestinal, dermatolojik, genetik hastalıklar ve diyabette yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve Anti Tümör Nekrozis Faktör Alfa

Tümör nekrozis faktör, makrofaj kaynaklı TNF- α ve lenfosit kaynaklı TNF- β olmak üzere temelde iki çeşitten oluşan sitokindir. Toplamda (TNF alfa ve beta dahil olmak üzere) 19 ligand ve 29 reseptörden oluşan TNF ailesi, tümörü eritmek dahil birçok fizyolojik işlevde görev alır. Bu işlevler başlıca pro-inflamatuvar etkinlik, morfogenetik değişiklikler ve farklılaşma, proliferasyon ve apoptozis olarak sıralanabilir.

Tablo 1. Biyolojik ajanlar (9-12)

Biyolojik Ajanlar	Tanımı	Kullanım Amacı
İnterferon	İnterferonlar vücudumuzda doğal defans sağlayan, antiviral, antitümör ve immünomodüler etkilere sahip glikoprotein bir sitokindir.	Hairy cell lösemi ve AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunda IFN- α , multiple sklerozda IFN- β , kronik granülomatözda ise IFN- γ .
İnterlökin	Birçok farklı hücre tarafından üretilen, sitokinlerdir. İmmün hücre aktivasyonu ve farklılaşması, proliferasyon, olgunlaşma, göç ve adezyonda önemli rol oynarlar. Her IL farklı hücreden salgılanıp, farklı görevlere sahiptir ve sıklıkla bir IL, öteki IL'nin salınımı ve aktivasyonu ile ilgilidir.	Hedef hücreye göre değişen etkileri olmakla birlikte, aktivasyon (inflamasyon), ateş, akut faz reaktanları ve büyüme sağlarlar.
Koloni Stimüle Edici Faktörler	Koloni stimüle edici faktörlerin kimyasal tedavilerle adjuvan olarak kullanıldıklarında kemik iliği rejenerasyonunu destekleyici etkileri vardır.	Matür kan hücrelerinin işlevini düzenlemek ve hematopoezis temel görevleri arasındadır.
Monoklonal Antikörler	İmmünoterapi de dahil birçok hastalıkta tanı ve tedavi yöntemi olarak sıklıkla kullanılan MOAB'lar, birçok hücre değişikliğini belirleyebilecek yetenekte keskin bir hedefleme yeteneğine sahiptir.	Konjuge MOAB'lar kemoterapi ilacını veya radyoaktif bir partikülü hücreye taşır. Kimyasal ya da radyoaktif olarak işaretlenmemiş olan çıplak monoklonal antikörler, immün sistemi hızlandırmaktan sorumludurlar. Bispesifik MOAB'lar ise aynı anda iki proteine bağlanarak iki monoklona taşıyan antikörlerdir. Akut ve kronik lenfositik lösemilerin tedavisinde sıklıkla kullanılırlar.
Diğer	Bazı kaynaklarda diğer biyolojik ajanlar sitokinler ve MOAB'lar grubunda, bazılarında ise "diğer" kategorisinde yer almaktadır. Levamizol, efektör hücreler, aşılar ve TNF'leri içine alır.	Çoğunlukla kanser tedavilerinde kullanılırlar.

IFN: İnterferon; IL: İnterlökin; MOAB: Monoklonal antikör; TNF: Tümör nekrozis faktör.

İmmün sistemin fizyolojisinde TNF aktivitesinin düzeyi ve süresi çok önemlidir (11). TNF- α 'yı inhibe etmek için iki farklı metot vardır; füzyon proteinleri veya TNF- α karşıtı monoklonal antikorlar (12,13).

2009 yılından itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde, Avrupa ülkelerinde ve Türkiye'de [Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış] klinik kullanımda olan beş TNF- α inhibitörü vardır; adalimumab, sertolizumab, infliksimab, golimumab ve etanersept (12). Bu maddelerin üretim ve uygulama stilleri birbirlerinden farklılık göstermektedir (Tablo 2).

Anti-TNF ajanları, günümüze kadar kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisi için başarıyla uygulanmıştır. Ancak, granüloamatöz inflamasyona karşı bu ajanların etkisi birbirine benzer değildir. Örneğin, bütün anti-TNF ajanlar romatoid artrit (RA) karşı etkililikten, her ajanın Crohn hastalığı için etkisi olduğu söylenemez (12,14,15).

Anti Tümör Nekrozis Faktör Alfa Yan Etkileri

TNF ajanlarının fizyolojik etkileri düşük düzeylerde vücut için zararsızdır. Ayrıca kanser ve enfeksiyonla mücadelede önemli bir proteindir. Ancak yine de anti-TNF tedavisi esnasında fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık ciddi bir yan etkidir. Bu yüzden anti-TNF ajanların kullanımı esnasında tüberküloz gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (16). Anti-TNF'ler arasında, IV kullanımından dolayı infliksimab en çok yan etki gösteren türüdür. İnfüzyondan sonra ortalama dört saat içinde akut reaksiyonlar görülmeye başlayabilir. Akut reaksiyonlar için infüzyon geçici olarak durdurularak, difenhidramin verilerek tedavi edilebilir. Gecikmiş infüzyon reaksiyonları ise döküntü, halsizlik, eklem ve kas ağrıları gibi tip-III hipersensitivite reaksiyonlarına benzerlik gösterir (11). TNF inhibitörlerinin mikobakteri insidansını arttırdığı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (6,9,12-14). Bunların yanı sıra enjeksiyon giriş yeri reaksiyonları, demiyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği,

lupus benzeri klinik tablo, vaskülit, üveit, otoimmün hepatit ve lenfoma gibi maligniteler de diğer yan etkiler arasındadır (Şekil 1) (17).

Anti-TNF- α ajanların en sık neden olduğu enfeksiyöz problemler arasında tüberküloz, human papilloma virüs (HPV), hepatit B ve C, Varisella zoster virüs (VZV), Herpes simplex virüs (HSV), sitomegalovirüs (CMV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) sayılmaktadır. Enfeksiyonların varlığı tedaviyi zorlaştırabilir. Bu yüzden tedavi başlamadan önce kılavuzların önerdiği şekilde kapsamlı olarak hasta değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir. Danimarka'da geliştirilmiş olan bir kılavuza göre tüberküloz başta olmak üzere, HPV, hepatit B ve C, VZV, HSV, CMV, HIV, EBV, influenza virüsü ve diğer enfeksiyonlar için test yapılmalı, lüzum halinde aşılama sağlanmalıdır. Enfeksiyonlarla ilgili alınması gereken önlemler I/A ve II/B kanıt düzeylerine sahiptirler (4). Türkiye'de anti-TNF- α kullanımına ilişkin sadece tüberküloz ile ilgili önlem alınmıştır. İlk olarak 2005 yılında tüberküloz taraması yapılması gerektiği önerisi, Romatizma Araştırma ve Eğitim Derneği tarafından ileri sürülmüştür. Buna takiben aynı yıl sağlık bakanlığı, söz konusu ilaçların takibine ilişkin bir genelde yayınlamıştır. 2016 yılından beri ise güncel olarak "Anti-TNF Tedavi Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi" kullanılmaktadır (3,18).

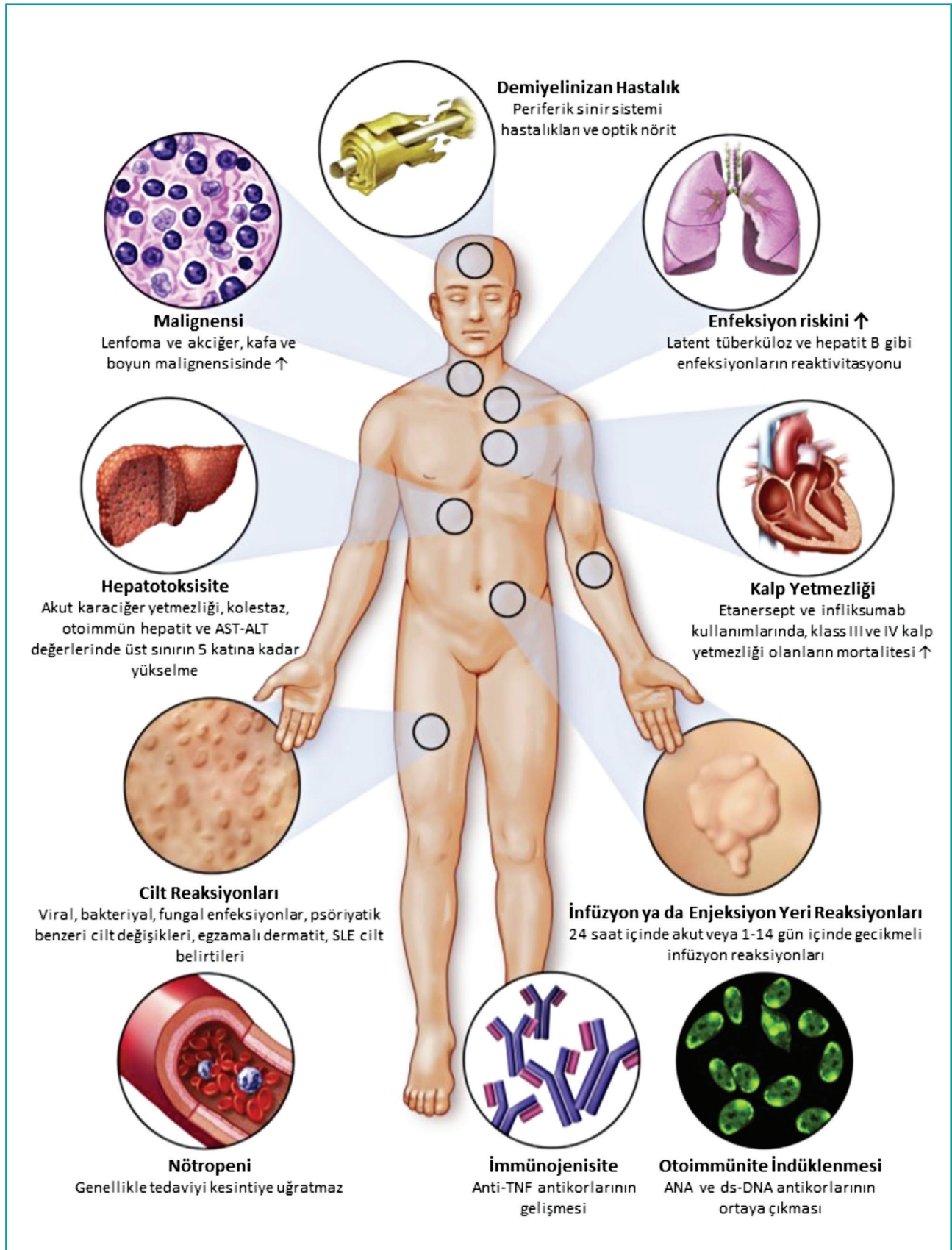
DÜNYA ve TÜRKİYE'DEKİ ANTI-TNF-ALFA TEDAVİSİNDE KULLANILAN KILAVUZLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dünyada bu alanda geliştirilmiş birçok kılavuz ve kontrol listesi olmakla birlikte birkaç ilaç uyumu çalışması da yapılarak anti-TNF alfa ajanlarının sahada takibi için literatüre geniş kapsamlı katkılar sağlanmıştır. Ancak yapılan literatür taramalarında Türkiye'de bu alanda yapılmış çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür (Tablo 3) (4,18-21).

Tablo 2. Anti-TNF- α ajanlar ve özellikleri (11)

	Adalimumab	Sertolizumab	İnfliksımab	Golimumab	Etanersept
Kaynak	İnsan MAB	İnsansı MAB Fab	Kimerik	İnsan MAB	Füzyon protein
Biyolojik tipi	Ig G1 kappa	Ig G4 Fab	Ig G1 kappa	Ig G1 kappa	Ig G1 Fc
Uygulama şekli	İki haftada bir SC	İki haftada bir SC	6-8 hafta IV	Ayda bir SC	Haftada bir ya da iki SC
Molekül yarılanma ömrü	10-20 gün	14 gün	8-10 gün	14 gün	4 gün
FDA onayı	2002	2008	1998	2009	1998

MAB: Monoklonal antikor; Fab: Antijen bağlayan fragman; Ig: İmmünoglobulin; SC: Subkutan; IV: İntravenöz; FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi.



Şekil 1. Anti-TNF- α ajanların genel yan etkileri (11)

Tablo 3. Alanda geliştirilmiş kılavuzlar (4,18-21)

Çalışma Türü / Ülkesi	İçerik Kapsamı	Kullanım Alanı
Rehber / Türkiye (18)	Tüberküloz profilaksisi, değerlendirmesi ve takibi	Anti-TNF ajan kullanımı öncesi ve esnasında
Kanıtı Dayalı Öneriler / Danimarka (4)	Gelişebilecek tüm enfeksiyonlar, kalp yetmezliği ve kanser ile ilgili öneriler	Anti-TNF ajan kullanımı öncesi
Kılavuz / Danimarka (4)	Yan etkilere karşı profilaksi yöntemleri, hastaya verilebilecek eğitim ve değerlendirme	Anti-TNF ajan kullanımı öncesi ve esnasında
Kontrol Listesi / Danimarka (4)	Latent enfeksiyon ya da risk grubunu tarama, profilaksi ve kritik bilgiler (kanser vb.)	Anti-TNF ajan kullanımı öncesi
Kılavuz / Kuzey Karolina (19)	Hemşireler için infliksimab infüzyon reaksiyonları, hastayı stabilize etme kriterleri ve takibi	İnfiksimab kullanımı esnası ve takibi
Kontrol Listesi / Kuzey Karolina (19)	İnfiksimab kullanımı başlangıcı ya da tedaviye devamı belirleme de hemşireler için geliştirilmiş anamnez kılavuzu	İnfiksimab kullanımı öncesi ve sonrasında
Kılavuz / Avustralya (21)	Gelişebilecek tüm enfeksiyonlar, kalp yetmezliği ve kanser ile ilgili öneriler	Anti-TNF ajan kullanımı öncesi
Kılavuz / Avustralya (20)	İnfiksimab tedavisi öncesi tarama, profilaksi ve değerlendirme için öneriler	İnfiksimab kullanımı öncesi ve esnasında
Kontrol Listesi / Avustralya (20)	İnfiksimab tedavisinin takibini daha güvenli hale getirmek için tedavi öncesi ve esnasında uygulanması gerekenler	İnfiksimab kullanımı öncesi ve esnasında

Birçok farklı kılavuzda; bütün fırsatçı enfeksiyonlar, bütün olası yan etkiler ve kontrendikasyonlar için ayrı ayrı parametreler için değerlendirme yapılırken, Türkiye’de sadece TBC için kapsamlı bir değerlendirme yapılmaktadır. Geçmiş yıllarda TBC insidansının ülkemizde yüksek olması bu alanda bir rehber ihtiyacına sebep olmuştur. Diğer ülkelerden farklı olarak TBC rehberinin içeriğinde pediatrik vakalara yaklaşım ve tedavi esnasında TBC görülmesi halinde yapılması gerekenlerden söz edilmiştir (18). Diğer enfeksiyonları ve olası riskleri takip edebilmek adına ülkemizde geliştirilmiş herhangi bir kontrol listesi henüz oluşturulmamıştır.

ANTI-TNF-ALEA TEDAVİSİNİN YÖNETİMİ

Tedavinin yönetimi de tıpkı tedavi gibi semptomatik olacaktır. Bu ilaçların uygulanması durumunda hasta takibinin amaçları; anti-TNF- α ’ların kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkileri engellemek, hastayı bu konuda bilgilendirmek ve hastanın tedavi sürecinde bağımsız karar almasına destek sağlamaktır (22,28-30). Ayrıca Türkiye’de sadece hastada var olan enfeksiyonlara ve tüberküloza bakıldığı için hekim ve

hemşireler bu ajanları kullanan hastalarda sonradan gelişebilecek enfeksiyonlara karşı da uyanık olmalıdırlar. Biyolojik ajan alan hastaların yönetiminde hekim kadar hemşirenin de hastaya ve ilaca yönelik önemli sorumlulukları bulunmaktadır.

Hastaya yönelik sorumluluklar; tedavi öncesinde var olan kılavuzların ışığında kapsamlı bir anamnez alınmasıyla başlamaktadır. Gerekli taramalar ve muayeneler yapılarak risk faktörleri belirlenmelidir. Hasta öyküsü ve taramalar en önemli basamaklardır. Değerlendirilen risk faktörleri doğrultusunda eğer tedavi süreci başlayacak ise hastaya konu hakkında kapsamlı bir eğitim verilmeli (tedavi yönetimi, olası riskler ve yan etkiler, tedaviyi bırakma ihtimali ve maddiyat gibi) ve hastanın onayı alınmalıdır. Uygulama esnasında ve sonrasında hastanın izlemi ve oluşabilecek yan etkilerin erken dönemde belirlenmesi, hastanın tedaviye uyumunu ve devamlılığını arttırmaktadır. Sağlık profesyonellerinin “eğitici rolleri”nin en önemli yönlerinden biri, hastaların karar alma sürecinde aktif olmalarını sağlayarak hasta bilincini ve eğitimini geliştirmektir. Bu sayede hasta kendi izlemini takip edebilir, sağlık çalışanlarının gözünden kaçan bir durumu bildirerek erken müdahale sağlanabilir (22,23).

Biyolojik ajanların saklanması, hazırlanması ve uygulanması konularında hekim, hemşire ve hatta eczacıların sorumlulukları ise ilacın çeşidine göre farklılık göstermektedir. İlaçların saklanması standart biyolojik ajan saklama koşulları uygulanmaktadır. Bu ürünler 2-8 °C'de buzdolabında saklanmalıdır. Işıktan korumak için enjektör kullanım anına kadar kutusunun içinde muhafaza edilmelidir. Hazırlanmış çözeltiler ise oda sıcaklığında en fazla 24 saat durabilmektedir, ancak hazır formda bulunan subkutan ajanlarda bu süre 14 güne kadar çıkabilmektedir (22-24,28).

İlaçların uygulanmasında infliksimab harici diğer ajanlar subkutan (SC) olarak uygulandığı için birbirleri arasında çok farklılık göstermemektedir. Hastalar kendi kendilerine SC uygulama yapabilmesi için, ilaç hazırlama, saklama ve enjeksiyon rotasyonu konusunda eğitilmelidirler. Enjeksiyon bölgesi her uygulamada değiştirilmeli, aynı bölgeye yapılmak zorunluluğu var ise bir cm (bir parmak) boşluk bırakılarak yapılmalıdır. Kollar, uyluk ve göbek bölgesi SC uygulamaya uygundur. Özellikle SC uygulamalarda bölgesel ağrı, ekimoz, lipodistrofi ya da hematoma gibi gelişebilecek komplikasyonlara karşı gerekli önlemler alınmalı ve doğru yöntemler hastaya da öğretilmelidir. İlacın uygulanma bölgesi, süresi, dozu, uygulama öncesi/sonrası soğuk uygulama ve baskı uygulama işlemleri komplikasyonları önlemeye yönelik bazı yöntemlerdendir. İlaç solüsyonunun hacmi en fazla 2 ml olmalıdır. Subkutan doku, diğer dokulara nazaran iritan ve fazla solüsyonlara karşı daha hassastır. Bu nedenle fazla hacimdeki solüsyonlar emilimi zorlaştırarak doku altında birikip steril apselere neden olabilir. Uygulama esnasında deri kıvrımına dikkat edilmeli, ilaç kas içine enjekte edilmemelidir (25,26).

İntravenöz (IV) olarak uygulanacak ajanlarda ise öncesinde hastanın vital bulgularının kontrol edilmesi gerekmektedir. Doku zedelenmelerini en aza indirmek adına IV girişime uygun, dolgun ve sorunsuz bir ven seçilmelidir. Hasta IV infüzyon boyunca infiltrasyon, ektravazasyon, flebit, enfeksiyon, hematoma, dolaşım yüklenmesi, hava embolisi gibi komplikasyonlar bakımından takip edilmelidir. Eğer komplikasyon belirtileri görülüyor ise tedavi durdurulmalı ya da doktor izleminde infüzyon yavaşlatılmalıdır (26). IV formu olan infliksimabda ise takip daha önemlidir. İntravenöz olarak uygulandığı için en hızlı etki eden TNF antagonistidir. Bu durum hem bir avantaj hem de bir dezavantajdır. Hastada daha hızlı reaksiyon gösterebileceği için hasta yan etkiler bakımın-

dan oldukça bilinçli olmalıdır. 5 mg/kg ilaç 250 ml'lik serum fizyolojik içerisinde iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Hasta infüzyon sırası ve sonrası bir iki saat süre boyunca izlenmelidir. Enfeksiyon riski veya belirtileri, vital bulguları kayıt altında takip edilmelidir (27). Klinik çalışma verilerinde, infüzyonun ilk bir saatinde görülen infüzyon reaksiyonlarının, tedavinin kesilmesinde en sık neden olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %18'inde görülen bu reaksiyonlar genellikle ikinci ya da üçüncü infüzyonda ortaya çıkmaktadır. Infüzyon reaksiyonları ilk 24 saat içinde (akut) veya tedaviyi takiben 14 gün içerisinde (geç) gelişebilir. İnfliksimum tedavisi esnasında latent enfeksiyon, tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonlarda reaktivasyon riski, enfeksiyon riski, alerjik reaksiyonlar, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde artış, otoantikor gelişimi, multipl skleroz ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarının gelişmesi veya kötüleşmesi, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaşması, lenfoma ve başta deri kanserleri olmak üzere diğer maligniteler nadir olarak görülebilir (28). Bu nedenle infliksimum tedavisi alan hastaların hem klinik olarak hem de laboratuvar testleri ile tutarlı bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Düzensiz ve takipsiz yapılan infüzyonlar ise, infüzyon reaksiyonu riskini arttırmaktadır (19,27).

Bu takibi kolaylaştırmak adına 2019 Şubat'ta ABD Kuzey Karolina'da infliksimum için standart işletim prosedürü geliştirilmiştir. Temelinde bir kontrol listesinden oluşan bu çalışma; hastada var olan enfeksiyonun izleminden, laboratuvar bulgularına kadar kapsamlı bilgi toplayıp infüzyon reaksiyonlarını önlemek için premedikasyon (Tablo 4) ve doz ayarlamalarını ele alan bir listedir (19,29).

Türkiye'de ise anti-TNF ajanların kullanımı öncesinde, var olan enfeksiyon, malignite ve tüberkülozu değerlendiren "İlaç Güvenlik İzlem Formu" kullanılmaktadır.

Yine Kuzey Karolina'da yapılan kontrol listesinin devamında infüzyonu durduracak semptomlar ve ilk girişimler verilmiş, stabilizasyon sağlandıktan sonraki adımlar kılavuz haline getirilmiştir (19).

Tablo 4. İnfliksimum premedikasyonu (29)

İnfliksimum Premedikasyonunda Kullanılan İlaçlar
• Antipiretikler (asetaminofen)
• Antihistaminikler (difenhidramin, setirizin)
• Kortikosteroidler (prednizon, hidrokortizon ve metilprednizolon)

Tedavi süreci boyunca (ortalama 1 yıl) hastalar üç ayda bir gerekli kan testleri ve taramalar ile yararlanım bakımından takip edilmelidirler (4,19-22,29,30).

Hasta eğitimi ile ilgili yapılmış bir çalışmada ise, hastaların aldıkları eğitimin yeterli olduğu düşünülmüş ancak sonuçlar doğrultusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonunda bu tedaviyi alan hastaların; anti-TNF'in döküntülere, enfeksiyon riskinin artmasına ve teorik olarak kanser riskinin artmasına neden olduklarını anlamadıkları ve yan etkiler hakkında genel olarak bilgilerinin eksik olduğu sonucuna varılmıştır (18,20,22,31).

Anti-TNF Kullanan Hastalarda Meydana Gelen Sorunlar

- Uzun süreli tedavi sürecine bağlı **yorgunluk**,
- Haftalık subkutan enjeksiyon, deri döküntüleri ve kaşıntıya bağlı **rahatla bozulma**,
- Ajanların vücudu fırsatçı enfeksiyonlara karşı korunmasız hale getirmesine bağlı **enfeksiyon riski**,
- Gelişebilecek cilt reaksiyonları ve infüzyon yeri reaksiyonlarına bağlı olarak **deri bütünlüğünde bozulma riski**,
- Hepatotoksisite komplikasyonuna bağlı **hepatik disfonksiyon komplikasyonu riski**.

Bu sorunlar biraz daha kapsamlı ele alındığında dikkat edilmesi gerekenler ve hastaya aktarılması gerekenler alt başlıklarda verilmektedir.

Yorgunluk

Yorgunluğun derecesi değerlendirilir. Bir gün içerisinde bireyin yorgun olduğu ve enerjik hissettiği zaman dilimleri belirlenir ve buna göre enerjiyi koruma planlaması yapılır. Delege edebileceği işleri tanımlaması için bireye yardım edilir. Egzersizin yorgunluk üzerindeki olumlu etkisinden söz edilir ve hasta egzersiz yapması için cesaretlendirilir. Stres ve anksiyetenin yorgunluğa negatif etkisi hastaya anlatılır ve stresle baş etme yöntemleri (solunum egzersizleri, gevşeme egzersizleri vs.) hastaya öğretilir (22,32,33).

Rahatta Bozulma

Hastanın rahatını bozan asıl faktör öncelikli olarak saptanır ve ona yönelik bir bakım planlanır (ağrı, bulantı, kaşıntı, yorgunluk, subkutan uygulama vs.). Bilgi eksikliği giderilerek olası

anksiyete ve korkuya bağlı gelişebilecek rahatta bozulma önlenir. Gün içerisinde hastaya dinlenme fırsatları tanınır. Hastanın cilt bütünlüğünün korunmasına özen gösterilir. Ağrılı bir işlem yapılacaksa hasta önceden bilgilendirilerek mental olarak hazırlanması sağlanır (22,32).

Enfeksiyon Riski

Bireyin enfeksiyon kapma riski değerlendirildikten sonra (cilt, kişisel hijyen, vital bulgular vb.) hasta ve yakınlarına dikkatli el yıkama, aseptik teknikler hakkında bilgi verilir. Sağlık personelleri izolasyon önlemleri alması bakımından uyarılır. Bireyin ziyaretçileri kısıtlanır. Yüksek ateş, idrarda bulanıklık gibi enfeksiyon bulguları hasta ve yakınlarına öğretilerek takip edilir. Hastanın lökosit, serum albümin, serum protein değerleri takip edilir. Nötropeni riski olduğu için vücut ısısı her dört saatte bir takip edilir. Protein ve kalori bakımından zengin diyet ile beslenme desteklenir. Kısıtlaması yoksa hastanın bol sıvı alması sağlanır. Hastaya gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılır. Bu hastalar mümkünse negatif basınçlı hava filtresi olan özel odalarda kalmalı aksi takdirde hospitalizasyon kısa tutulmalıdır (6,22,32).

Deri Bütünlüğünde Bozulma Riski

Hastanın cilt durumu ve risk altındaki bölgeleri belirlenir. Hastaya cildini nemli tutması gerektiği konusunda bilgi verilir. Hidrasyonun yeterli olması için hastaya yeterli sıvı desteği sağlanır. Basınç ülseri oluşumunu önlemek için hastaya sık pozisyon verilir, eğer tolere ediliyor ise egzersiz konusunda hasta desteklenir. Gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılır. Hasta ve yakınları ilacın yan etkilerinden doğabilecek cilt reaksiyonları hakkında bilgilendirilir ve fark etmeleri durumunda hastaneye başvurmaları ya da hastanedeler ise doktora bildirmeleri konusunda bilgilendirilir (32,34).

Hepatik Disfonksiyon Komplikasyonu Riski

Hasta anoreksiya, hazımsızlık, ikter, ekimoz, kil rengi gaita, karaciğer fonksiyon değerlerinde yükseliş, protrombin zamanının uzaması gibi hepatik disfonksiyon belirtileri yönünden her gün değerlendirilir. Bireye olağan dışı kanamalar hakkında bilgi verilir ve yaşaması durumunda doktoru ile iletişime geçmesi söylenir. Hipoglisemi, hipokalemi ve hipofosfatemi belirti ve bulguları bakımından hasta izlenir. Anti-TNF'lerin hepatotoksisite riski olduğu için hasta narkotik, sedatif ve trankelezan türevi ilaçlardan ve amonyak ürünlerinden uzak tutulmalıdır (32,34).

Yukarıda bahsedilmiş olan sorunlara/problemlere ek olarak hastanın gereksinimlerine, komorbid durumlarına ve olası başka komplikasyonlara yönelik bireyselleştirilmiş bir bakım protokolünün oluşturulması gerekmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri; RA ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisi için önemli bir biyolojik sınıftır. TNF inhibitörünün konsantrasyonunun izlenmesi ve hastalarda anti-ajan antikorların varlığı, gelişmiş sonuçlarla ilişkilidir, ancak pahalı bir ilaç grubu olduğu için klinik çalışmaları da maliyetlidir. Ancak hastalıklarda başarı ile kullanılmasının yanında, oluşturabileceği enfeksiyon, demiyelinizan hastalıklar, hepatotoksitesite, kalp yetmezliği ve cilt reaksiyonları gibi hayati doğrudan etkileyen yan etkileri bakımından da sıkı izlem gerektiren bir ilaç grubudur.

Biyolojik ajanların kullanımında, takibinde ve eğitiminde başta hekimler ve hemşireler olmak üzere tüm sağlık profesyonelleri önemli bir role sahiptir. Bütüncül bir bakım yönetimiyle hastada risk faktörleri, olası yan etkiler ve komplikasyonlar titizlikle değerlendirilmeli ve tedavi süresince de takip edilmelidir. Sağlık profesyonellerinin bu konu hakkında daha çok bilgilendirilmesi, klinik çalışma ve araştırmalar yaparak bilgilerini güncellemesi gerekmektedir. Bilgi sahibi hekim ve hemşirelerin vereceği bakım, uygulama ve eğitim sayesinde, gelişebilecek yan etkiler ve olası komplikasyonlar en aza indirilebilecektir. Aynı zamanda verilen eğitim ile hastaların da bilgi düzeyi yükselerek farkındalık oranları artacak, ilaca bağlı gelişebilecek yan etkileri tanıyarak hekime başvurma oranlarında belirli bir değişim olacaktır. Ayrıca yurtdışı örneklerinde görüldüğü gibi, ülkemizde bu ilaç grubunun kullanımına ilişkin kılavuzların geliştirilmesi, kontrol listeleri veya ölçeklerle klinik uygulamaya ilişkin risklerin en aza indirilmesi de önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Udalova I, Monaco C, Nanchahal J, Feldmann M. Anti-TNF Therapy. *Microbiol Spectr* 2016;4:1-11.
2. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010;20:87-103.
3. Aydın VE, Akıcı A. Romatolojik hastalıklarda TNF-alfa inhibitörü kullanımına bağlı enfeksiyonlar. *Jour Turk Fam Phy* 2018;9:13-24.
4. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012;59:1-12.
5. Kav S. Biyolojik ajanların kullanımı. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018;3(Ek 2):4-6.
6. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Safe* 2013;5:79-99.
7. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J* 2006;26:154-8.
8. Yalçın B, Atakan N, Kundakçı N, Artüz F. Biyobenzerler: Biyolojik tedavilerde yeni bir boyut. *Türk J Dermatol* 2014;2:104-7.
9. Vultaggio A, Petroni G, Pratesi S. et al. How the immune system responds to therapeutic biological agents. *J Int Med Res* 2016;44(Suppl 1):38-42.
10. Gündüzoğlu NÇ, Oksel E, Fadiloğlu Ç. Kanser tedavisinde güncel yaklaşım: Biyoterapi ve hemşirelik yönetimi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2012;28:91-103.
11. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012;119:651-65.
12. Willrich MA, Murra DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015;165:270-82.
13. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD005468.
14. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149-60.
15. TITCK 2016/7 Genelgesi: *Anti-TNF İlaçlar*. <https://www.sanliurfaco.org.tr/indir3-225428JG8ANT%DD%20TNF.pdf> 07.07.2019 tarihinde erişildi.
16. Raychaudhuri SP, Nguyen C, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with. *Autoimmun Rev* 2009;9:67-81.
17. Emmungil H, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavileri ile ilişkili otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar. *J Turk Soc Rheumatol* 2012;4:17-23.
18. Sağlık Bakanlığı. Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi. *Toraks*: <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/web-ANT-rehber.pdf?menu=320> 07.07.2019 tarihinde erişildi.
19. Kelly MM, Turner BS, Kappelman MD, Lee EJ, Gulati AS. Implementation and evaluation of a standard operating procedure for pediatric infliximab infusions. *Pediatr Qual Saf* 2019; 4:e137.
20. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010;4:221-56.
21. Mitrev N, Vande-Casteele N, Seow CH et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1037-53.
22. Greveson K, Woodward S. Exploring the role of the inflammatory bowel disease nurse specialist. *Br J Nurs* 2013;22:952-4.
23. Fadiloğlu Ç, Tokem Y, Özçelik H. Biyolojik ajanların kullanımında hemşirenin sorumlulukları. *Türk Onkoloji Dergisi* 2008;23:45-53.

24. Abbvie. Humira Pen Kullanma Talimatı. Abbvie: <https://www.abbvie.com.tr/content/dam/abbvie-dotcom/tr/documents/k%C3%BCb---kt/KT%20HUMIRA%20PEN%2040%20mg.pdf> 07.07.2019 tarihinde erişildi.
25. Büyükyılmaz F, Çulha Y, Karaman A. Subkütan ilaç enjeksiyonlarında komplikasyonların önlenmesine ilişkin güvenli uygulama önerileri. JAREN 2018;4:108-11.
26. Akça FA. Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011.
27. Gürer MA. İnfliksımab. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50(Suppl 1):37-9.
28. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2277-94.
29. Picoraro J, Winberry G, Siegel CA, et al. Premedication use prior to infliximab administration: A cross-sectional analysis. Inflamm Bowel Dis 2017;23:174-80.
30. Royal College of Nursing. Assessing, Managing and Monitoring Biologic Therapies for Inflammatory Arthritis. RCN Guidance for Rheumatology Practitioners Fourth edition; 2017.
31. Packham J, Arkell P, Sheeran T, et al. Patient experiences, attitudes and expectations towards receiving information about anti-TNF medication: a quantitative study. Clin Rheumatol 2017;36:2595-600.
32. Carpenito-Moyet LJ. ed. *Nursing diagnosis: Application to clinical practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
33. Harris C, Griffin MT. Nursing on empty: compassion fatigue signs, symptoms, and system interventions. J Christ Nurs 2015;32:80-7.
34. Urden LD, Stacy KM, Lough ME. *Critical Care Nursing-E-Book: Diagnosis and Management*. Elsevier Health Sciences; 2017.



CONFUCIUS
(MÖ 551-MÖ 479)

Sevdiğin işi meslek edinirsen, hayatında bir gün dahi çalışmış olmazsın.