

# Kemoterapi ekstrevasiyonuna bağlı deri nekrozu ve selülit: Bir olgu sunumu

## Chemotherapy extravasation results in skin necrosis and cellulitis: a case report

**Beril GÜLÜŞ DEMİREL, Rafet KOCA, Nilgün SOLAK TEKİN**

*Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak*

İntravenöz olarak uygulanan ilacın damar dışına çıkışı ve çevre dokuya yayılması ekstrevasiyon olarak adlandırılır. Bu durum hafif yara oluşumundan ciddi fonksiyon kaybına kadar farklı komplikasyonlara neden olabilir. Kemoterapide kullanılan, yeni geliştirilen bazı ilaçlar oral yoldan, fakat birçoğu intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bu ilaçların ekstrevasiyonu istenmeyen, ağır ve hatta geri dönüşümsüz doku hasarlanmalarına neden olabilir. Erişkinlerde kemoterapi ekstrevasiyon sıklığının %0.01–6.9 olduğu tahmin edilmektedir. Kemoterapi ilaçları ekstrevasiyon olduklarında dokuda hasar oluşturma potansiyellerine göre vezikan, iritan ve vezikan olmayan ilaçlar olarak sınıflandırılır. Burada multipl miyelom tanılı ve uygulama sonrasında ekstrevasiyona bağlı deride nekroz ve selülit gelişen bir hasta sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Ekstrevasiyon; kemoterapi; nekroz.

Extravasation, the accidental leakage of an anticancer agent from a vessel into the surrounding tissues, can lead to irreversible local injuries and severe disability. Although several oral chemotherapy agents have been developed, most chemotherapy agents are administered intravenously. The extravasation of cancer chemotherapeutic agents can easily occur and may cause severe and irreversible local injuries. The incidence of extravasation of chemotherapeutic agents has been reported to occur in 0.01–6.9% of cases. Extravasated drugs are classified according to their potential for causing damage as vesicant, irritant and nonvesicant. In this report we represent a multipl myeloma patient who has skin necrosis and cellulitis after chemotherapy infusion.

**Keywords:** Extravasation; chemotherapy; necrosis.

Sistemik kemoterapi ilaçları hematolojik maligniteler ve solid tümörlerin tedavisinde sık kullanılan, hayati öneme sahip ilaçlardır. İlaçların istenmeyen nedenlerle damar dışına sızması ekstrevasiyon olarak adlandırılır ve bu durum ilacın özelliğine bağlı olarak geçici veya kalıcı doku hasarlanmalarına neden olabilir. Ekstrevasiyon reaksiyonları vezikan, iritan veya vezikan olmayan olarak sınıflandırılır.<sup>[1]</sup> Vezikan ilaçlar da DNA'ya bağlanan ve DNA'ya bağlanmayan ilaçlar olarak iki gruba ayrılır<sup>[2]</sup> (Tablo 1). İritan ajanlar uygulama bölgesinde veya damar trasesi boyunca ağrıya neden olurlar. Bununla birlikte enflamatuvar

reaksiyon da oluşturabilirler. Vezikan ilaçlar farklı klinik tablolara neden olabilir. Bunlar arasında eritem, bül gelişimi, ödem, ülserasyon ve doku nekrozu bulunur.<sup>[3,4]</sup> Vezikan olmayan ilaçlar nadiren akut reaksiyonlar ve doku nekrozu yaparlar.<sup>[1]</sup> Vezikan ilaçlara bağlı ekstrevasiyon reaksiyonları %0.01–2.5 olarak bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Ekstrevasiyon yaralanmaları genellikle erken dönemde farkedilir. Bu nedenle lokalize kalırlar ve spontan iyileşirler. Ekstrevasiyon sekelleri ise genellikle hasarın ilk evresinden daha ciddi bir klinik görünüme sahiptir ve önceden tahmin edilemezler. Sıklıkla el dorsumu ve antekübital fossada lokalize olan ekstre-

İletişim (Correspondence): Dr. Beril GÜLÜŞ DEMİREL. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Turkey. Tel: +90 - 372 - 261 21 96 e-posta (e-mail): berilgd@gmail.com

vazasyon reaksiyonları eritemden nekroza kadar farklı klinik görünümlere neden olabilir.<sup>[4]</sup> Burada vinkristin, adriamisin ve deksametazon (VAD) kemoterapi protokolü sırasında ekstrevasyonu olan ve yaklaşık iki hafta sonra o bölgede deri nekrozu ve ülserasyon gelişen bir hastayı vezikan ilaçların neden olabileceği morbiditelere ve ekstrevasyona bağlı oluşabilecek geç komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla sunduk.

### OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşındaki multipl myeloma tanısı ile hematoloji polikliniğinde takip edilen erkek hasta, sağ el sırtı ve kolda yara, sol elde şişlik şikayetleri nedeniyle polikliniğimize konsülte edildi. Hastanın öyküsünden yaklaşık bir ay önce hastalığı nedeniyle üçüncü doz VAD kemoterapisi aldıktan sonra uygulama yapılan alanda önce kızarıklık, daha sonra gittikçe genişleyen yaralar meydana

geldiği öğrenildi. Hasta özellikle son bir haftadır yara çevresindeki kızarıklığın ve şişliğin arttığını bildirdi. Yapılan fizik muayenesinde sol el ve el bileğinde ülserasyon çevresinde eritem ve ödem olduğu gözlemlendi (Şekil 1). Sol el sırtında ve sağ ön kolda üzerinde kalın bir kurutun bulunduğu iki adet ülsere lezyon tespit edildi. Hastanın özgeçmişinde guatr ve hipertansiyon olduğu öğrenildi. Bu bulgular eşliğinde kemoterapi için kullanılan ilacın ekstrevasyonuna bağlı deri nekrozu ve buna ikincil gelişen selülit tanısı konuldu. Hastaya selülit tedavisi için ampisilin-sulbaktam ve siprofloksasin tedavisi başlandı. Nekrotik dokulara mekanik debridman ve yara örtüleri (hidrokolloid yara örtüsü) ile pansuman uygulanmasına rağmen istenilen cevap elde edilemedi. Bu nedenle hasta plastik ve rekonstrüktif cerrahi ile konsülte edildi. Sonuç olarak hastaya greft uygulaması planlandı.

**Tablo 1**

Kemoterapi ilaçlarının ekstrevasyon sonrası dokuda hasar oluşturma potansiyellerine göre sınıflandırılması

Vezikan	İrritan	Vezikan olmayan
DNA'ya bağlananlar	Alkile edici ajanlar	Asparajinaz
Alkile edici ajanlar	Karmustin	Bleomisin
Mekloreタミン	İfosfamid	Bortezomib
Bendamustin	Streptozosin	Cladribine
Antrasiklinler	Dakarbazin	Sitarabin
Doksorubisin	Melfalan	Gemstabile
Daunorubisin	Antrasiklinler	Fludarabin
Epirubisin	Lipozomal doksorubisin	İnterferonlar
İdarubicin	Lipozomal daunorubisin	İnterlökin 2
Diğer	Topoizomeraz II inhibitörleri	Metotreksat
Daktinomisin	Etopozid	Monoklonal antikorlar
Mitomisin C	Tenipozid	Siklofosfamid
DNA'ya bağlanmayanlar	Antimetabolitler	
Vinka alkaloidleri	Florourasil	
Vinkristin	Platin tuzları	
Vinblastin	Karboplatin	
Vindesin	Sisplatin	
Vinorelbin	Topoizomeraz I inhibitörleri	
Taxanlar	İrinotekan	
Docetaksel	Topotekan	
Paklitaksel		
Diğer		
Trabectedin		



**Şekil 1.** Sol el sırtında ve sağ ön kolda üzerinde kalın bir kutrutun bulunduğu iki adet ülser lezyon.  
Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir ([www.onk-der.org](http://www.onk-der.org))

## TARTIŞMA

Erişkinlerde kemoterapi ekstrevasyon sıklığının %0.01–6.9 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[4]</sup> Kemoterapi ilaçlarının tipine, uygulama yapılan bölgeye, dokunun durumuna, ilacın konsantrasyonuna ve ekstrevasyon miktarına bağlı olarak uygulama bölgesindeki deride eritemden nekroza kadar farklı klinik görünümde reaksiyonlar izlenebilir. Semptomlar ilaçların özelliğine bağlı olarak uygulamanın hemen ardından veya haftalar sonra gelişebilir.<sup>[2,4]</sup> Bizim olgumuzda da önceleri lokal bir kızarıklık olarak başlayan ekstrevasyon hasarı haftalar içerisinde ülser lezyonlara dönüşmüştü.

Dokuda hasar oluşturma potansiyellerine bağlı olarak ilaçlar vezikan, iritan veya vezikan olmayan ilaçlar olarak ayrılırlar.<sup>[1]</sup> Antrasiklinler gibi bazı vezikan ilaçlar DNA'ya bağlanarak hücre ölümüne neden olurlar. Bu durum ilerleyici ve kronik doku hasarına neden olabilir. Bizim hastamızın kullanmakta olduğu vinkristin ve adriamisinin her ikisi de vezikan özellikte ilaçlardır. Özellikle adriamisinin DNA'ya bağlanarak dokuda haftalarca, aylarca kalabildiği gösterilmiştir.<sup>[6]</sup> Bu nedenle hastamızda ekstrevasyondan iki hafta sonra oluşan ülserlerin adriamisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Ekstrevasyon oluşmasını kolaylaştıran birçok faktör bulunmaktadır<sup>[5,7]</sup> (Tablo 2). Sakaida ve ark. Kemoterapi tedavisi alan 43.557 hastanın verilerini geriye dönük olarak değerlendirmişler ve 35

**Tablo 2**

Ekstrevasyon oluşmasını kolaylaştıran faktörler

Küçük ve frajil venler
Kalın skleroze venler
Obezite
Diyabet, dolaşım bozukluğu gibi komorbid durumlar
Aynı vene daha önce girişim yapılmış olması
Rijid intravenöz kateter kullanımı
Egzema, psöriazis gibi yaygın cilt hastalığının bulunması
Hastanın hareketli olması
Lenfödem
Mental retardasyon
Duyusal defisitler
Hastanın şuurunun kapalı olması

(%0.08) hastada ekstrevasyon tespit etmişler. Hastaların %80'inde infüzyon başlangıcı ile ekstrevasyon arasındaki sürenin iki saatten fazla olduğu görülmüş. On bir hastada (%31.4) yürüyüş yapmanın ekstrevasyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlar.<sup>[8]</sup> Sonuç olarak uzun infüzyon süreleri ve infüzyon sırasında tuvalete gitme gibi yürüyüş aktivitelerinin yapılmasının ekstrevasyon sıklığını artırdığını bildirmişler. Ayrıca uygulanan vezikan ilacın konsantrasyonu, ekstrevasyon miktarı ve lokalizasyon oluşabilecek hasarın şiddetini belirleyen diğer faktörlerdir. Vezikan ekstrevasyonunun belirtileri arasında ödem, kızarıklık ve o bölgede yanma, batma gibi rahatsızlıkların olması sayılabilir.<sup>[7]</sup>

Vezikan ilaçlara bağlı ekstrevasyonun önüne geçebilmek için öncelikle kemoterapiyi uygulayacak yardımcı personele eğitim verilmelidir. Hastalar vezikan ilaçların yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidirler. Ayrıca mutlaka uygun tıbbi malzemelerle doğru lokalizasyonlarda girişim yapılmalıdır. Periferik vezikan uygulamalar için genellikle ön koldaki büyük venler tercih edilir.<sup>[3,7]</sup> Uygulama öncesi venler, intravenöz sıvıların test edilmelidir. Ekstrevasyon yaralarında tedavi konusunda yeterli çalışma bulunmamakla birlikte geliştirilmiş çeşitli kılavuzlar bulunmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Tedavide asıl amaç doku nekrozu ve ülserasyonun önlenmesidir. Olgular erken tespit edildiğinde genellikle lokalize kalır ve kendiliğinden iyileşir.

Herhangi bir vezikan ilaç ektravaze olduğunda veya bundan şüphelenildiğinde ilk yapılacak işlem infüzyonun durdurulmasıdır. Ardından enjeksiyon ile bir miktar kan geri çekilerek ilaç mümkün olduğunca dokudan uzaklaştırılmalı ve sonrasında infüzyon iğnesi çıkarılmalıdır.<sup>[3,7]</sup> Olaydan hemen sonra ektravazasyon alanına 5 mililitre %1 lido-kain ile birlikte 1500 IU hiyaluronidaz enjeksiyonu reaksiyonun durdurulması ve ilerlemesinin önlenmesinde faydalıdır. Vinka alkaloidleri ve epipodofilotoksinler haricindeki diğer ilaçların ektravazasyonunda o bölgeye buz uygulaması faydalıdır.<sup>[9]</sup> Bazı ilaçlar için spesifik antidotlar bulunmakla birlikte henüz bu konuda yeterli randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Antrasiklin ektravazasyonlarında sistemik dexrazoxane kullanımı ile lokal antidot etkisi olduğunu gösteren hayvan çalışmaları ve olgu bildirimleri bulunmamaktadır.<sup>[10]</sup> Buna rağmen şiddetli seyreden ve doku yıkımına neden olan ektravazasyon reaksiyonlarında cerrahi debridman, yara örtüleri ve greft uygulaması başvurulan diğer tedavi seçenekleridir.<sup>[7]</sup>

Sonuç olarak ektravazasyonu tamamen önlemek mümkün olmamakla birlikte bazı önlemlerle azaltılabilir bir komplikasyondur. Oluşan lezyonlar yakından izlenmeli ve gelişebilecek geç reaksiyonlar unutulmamalıdır. Gerekirse hastalar daha uzun süre hospitalize edilerek izlenmelidir. Kemoterapi alımı sırasında hastaların hareket etmesi ektravazasyon için önemli bir risk faktörü olduğundan bu konuda hastalara ve yardımcı personele eğitim verilmelidir. Ayrıca ajanların intravenöz iğneler yerine kalıcı portlardan uygulanmasının ektravazasyon reaksiyonlarının azalmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 2004;15(6):858–62.
2. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16(5):528–34.
3. Chang PH, Wang MT, Chen YH, Chen YY, Wang CH. Docetaxel extravasation results in significantly delayed and relapsed skin injury: A case report. *Oncol Lett* 2014;7(5):1497–8.
4. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. *Semin Oncol* 2006;33(1):139–43.
5. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2011;27(1):82–90.
6. Sonneveld P, Wassenaar HA, Nooter K. Long persistence of doxorubicin in human skin after extravasation. *Cancer Treat Rep* 1984;68(6):895–6.
7. Wengström Y, Margulies A; European Oncology Nursing Society Task Force. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12(4):357–61.
8. Sakaida E, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Uehara T, Ooka Y, et al. Incidence, risk factors and treatment outcomes of extravasation of cytotoxic agents in an outpatient chemotherapy clinic. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(2):168–71.
9. Khan MS, Holmes JD. Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 2002;48(6):628–32.
10. Langer SW, Thougard AV, Sehested M, Jensen PB. Treatment of experimental extravasation of amrubicin, liposomal doxorubicin, and mitoxantrone with dexrazoxane. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(2):573–6.