

59488

T.C.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

**Kanserli Çocuklarda Kemoterapiye Bağlı Emezin Kontrolünde
Tropisetronun Etkinliğinin Araştırılması**

Dr. Kamer Mutafoğlu Uysal

Çocuk Onkolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu

İZMİR

1997

İÇİNDEKİLER

1. Kısaltmalar	1
2. Özet.....	2
3. İngilizce Özet.....	3
4. Amaç.....	4
5. Genel Bilgiler.....	5
5.1. Kusma Fizyolojisi.....	5
5.2. Kemoterapiye Bağlı Kusma.....	7
5.3. Radyoterapiye Bağlı Kusma.....	8
5.4. Hastalığa Bağlı Kusma.....	8
5.5. Klinik Bulgular.....	8
5.6. Kemoterapiye Bağlı Kusma Paternleri.....	9
5.7. Emezin Tedavisi.....	11
5.8. Antiemetik İlaçlar.....	11
6. Hastalar ve Yöntem.....	15
6.1. Antiemetik Yanıtın Değerlendirilmesi.....	17
6.2. Bedel-Etkinlik Değerlendirmesi.....	17
7. Bulgular.....	18
7.1. Kemoterapi Kürü Temel Alınarak Yapılan Değerlendirme.....	19
7.2. Günlük Tedavi Şeması Temel Alınarak Yapılan Değerlendirme.....	20
7.2.1. Dördüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemalarında etkinlik sonuçları.....	20
7.2.2. Üçüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemalarında etkinlik sonuçları.....	21
7.2.3. Birinci ve ikinci derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemalarında etkinlik sonuçları.....	22
7.3. Yan Etkiler.....	24
7.4. Bedel-Etkinlik Değerlendirme Sonuçları.....	24
8. Tartışma.....	25
9. Sonuçlar.....	30
10. Kaynaklar.....	31

Tablo, Şekil ve Ekler Dizini

Tablolar

Tablo 1. Kemoterapötik ajanların emetik etkilerinin derecelendirilmesi	9
Tablo 2. Günlük kemoterapi şeması temelinde yapılan emetik derecelendirmeye örnekler	16
Tablo 3. Hastalara ait özellikler ve tümör tipleri	18
Tablo 4. Dördüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemaları	21
Tablo 5. Üçüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemaları	22
Tablo 6. Birinci ve ikinci derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemaları	23
Tablo 7. Toplam antiemetik ilaç giderleri	24
Tablo 8. Bedel-etkinlik analizi	24

Şekiller

Şekil 1. İlk ve ikinci 22 kür ve genel olarak 125 kür boyunca antiemetik yanıt oranları	20
Şekil 2. Tedavi günleri temelinde yapılan değerlendirmeye göre etkinlik sonuçları	23

Ekler

Ek 1. WHO toksisite kriterleri	39
Ek 2. Hastalara ait özellikler ve kemoterapi kürlerinde verdikleri antiemetik yanıtlar	40
Ek 3. Kemoterapi kürlerine ilişkin ayrıntılar	41
Kullanılan kemoterapi protokollerinin açık şemaları	42-50

1. KISALTMALAR

I. Kemoterapötik ajanlar için kısaltmalar

Act-D	: Aktinomisin-D
ARA-C	: Sitozin arabinozid
BCNU	: Biskloroetilnitrozüre
Bleo	: Bleomisin
Carbo	: Karboplatin
CCNU	: Sikloheksilkloroetilnitrozüre
CDDP	: Sisplatin
CMP	: Siklofosfamid
Dexa	: Deksametazon
DNR	: Daunorubisin
Doxo	: Doksorubisin
DTIC	: Dakarbazin
E	: Etoposid
Ifos	: İfosfamid
L-Asp	: L-Asparaginaz
Meclor	: Mekloreタミン
MP	: Merkaptopürin
MTX	: Metotreksat
Pred	: Prednizolon
Proc	: Prokarbazin
TG	: Tioguanin
VBL	: Vinblastin
VCR	: Vinkristin

II. Tablo ve eklerdeki kısaltmalar

Dph	: Difenhidramin
E	: Erkek
GHT	: Germ hücreli tümör
i.t.	: İntratekal
i.v.	: İntravenöz
K	: Kız
Ks	: Kortikosteroid
MMT	: Maliyn mezenkimal tümör
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
p.i.	: Parenteral infüzyon
p.o.	: Peroral
RMS	: Rabdomiyosarkom
SSS	: Santral sinir sistemi

III. Kemoterapi protokolleri için kullanılan kısaltmalar

ABVD	: Doxo, Bleo, VBL, DTIC içeren kombine kemoterapi protokolü
ALL-Rezidive BFM 90	: Kombine kemoterapi protokolü (Bkz.Ek 4)
CCSG 94-7921	: HD HTX, Ifos, CDDP, Doxo içeren kombine kemoterapi protokolü
CE	: Carbo, E içeren kombine kemoterapi protokolü
CEV	: VCR, Carbo, E içeren kombine kemoterapi protokolü
COPP	: CPM, VCR, Proc, Pred içeren kombine kemoterapi protokolü
EICESS 92	: E, VCR, Doxo, Ifos, Act-D içeren kombine kemoterapi protokolü
ICE	: Ifos, Carbo, E içeren kombine kemoterapi protokolü
MOPP	: Meclor, VCR, Proc, Pred içeren kombine kemoterapi protokolü
NHL-BFM 90	: Kombine kemoterapi protokolü (Bkz.Ek 4)
PNET III :	: VCR, Carbo, E, CPM içeren kombine kemoterapi protokolü
PVB	: CDDP, VBL, Bleo içeren kombine kemoterapi protokolü
VAC	: VCR, Doxo, CPM içeren kombine kemoterapi protokolü
VAI	: VCR, Act-D, Ifos içeren kombine kemoterapi protokolü

2. ÖZET

Bu çalışmada selektif bir 5-HT₃ reseptör antagonisti olan tropisetron akut emezis kontrolündeki etkinliği, yüksek emetojenik kemoterapi alan 22 çocukta, toplam 125 kür kemoterapi boyunca değerlendirildi. Tropisetron, kemoterapinin ilk günü 0.2 mg/kg dozunda (maksimum 5 mg) tedaviden hemen önce intravenöz olarak verildi. Tedaviyi izleyen günlerde, tedavi gereği damar yolu açık olan hastalara intravenöz, diğerlerine oral yolla ve aynı dozda tropisetron verildi. Çalışma grubundaki çocukların ortanca yaşı 14 olup, 3 ile 18 yaş arasında değişmekte idi. Hastaların %82'sinin önceden kemoterapi almadığı belirlendi. Tüm hastalar en az iki kür tedavi boyunca tropisetron aldılar. Kortikosteroidler 13 kürde (%10) kemoterapi protokolünün içerdiği bir ajan olarak, 10 kürde (%8) hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek amacıyla kullanıldı. Toplam 125 kürden 80 (%64) kürde akut bulantı-kusmanın tam olarak önlenildiği görüldü. İlk 22 kür kemoterapi ile ikinci 22 kür kemoterapide tam + majör yanıt oranı %73 ve %77 bulundu ve tropisetronun antiemetik etkinliğinin ilerleyen kürlerde devam ettiği düşünüldü. Günlük tedavi şemaları temelinde yapılan değerlendirmede ise 4. derece emetojenik tedavi verilen günlerde %59, 3. derece emetojenik potansiyeli olan tedavi günlerinde %85 oranında tam yanıt alınırken, düşük emetojenik potansiyeli olan tedavi günlerinde bu oran %75 olarak bulundu. Tropisetrona bağlı olduğu düşünülen hafif diyare ve ağız kuruluğu dışında herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Sonuçta, bu çalışmanın sonucu, tropisetronun emetojenik kemoterapi alan çocuklarda etkin ve yan etki profili açısından güvenilir bir antiemetik ajan olduğunu desteklemiştir. Günlük tek doz kullanımı hem hasta, hem de uygulayan sağlık personeli açısından bir avantaj olarak kabul edilebilir.

3. SUMMARY

We evaluated the antiemetic efficacy of tropisetron, a 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonist, in terms of control of acute emesis during grade 3 or 4 emetogenic chemotherapy in children. Tropisetron was administered as a single intravenous dose of 0.2 mg/kg in the first day and intravenously or orally with the same dose on subsequent days. A total of 125 courses of highly emetogenic chemotherapy was administered to 22 children with a median age of 14 years (range: 3-18 years). Most of the children had not received previous anticancer chemotherapy (82%). All 22 patients received tropisetron for at least two courses. Corticosteroids were part of the chemotherapy regimen in 13 courses (10%) and part of the premedication protocol for hypersensitivity reactions in 10 courses (8%). Overall complete response on day 1 was observed in 80 out of 125 courses (64%). The response rates were consistent over multiple courses; a complete and major response rate on the first day of Course I (n: 22 courses) and Course II (n: 22 courses) was observed in 73% and 77% respectively. When the results were analysed according to the daily-schedules, overall complete response for grade 4, grade 3 and grade 1-2 emetogenic group was 59%, 85% and 75% respectively. No side effects of tropisetron other than mild diarrhea and a sensation of dry-mouth was documented in this study. In conclusion, the results of this study confirmed that tropisetron is a safe, good tolerable and effective antiemetic drug for the prevention of acute emesis in children and adolescents who are receiving high emetogenic chemotherapy. A single daily dose seems to be an advantage for both the patient and the physician.

4. AMAÇ

Antikanser kemoterapi alan hastalar, bulantı ve kusmayı tedavileri ile ilgili en rahatsız edici yan etki olarak tanımlamaktadırlar (1). Bu nedenle tedaviyi terk eden hastalar olduğu bilinmektedir (2). Özellikle adolesan yaş grubunda daha sık olmak üzere, pediatrik yaş grubunda da emezis sorun yaratmakta ve tedavi uyumunu bozabilmektedir (3,4).

Kemoterapiye bağlı bulantı-kusmayı belirleyen ana faktör, kullanılan ajanların emetojenik potansiyelidir (5). Son yıllarda geliştirilen destek bakım öğelerinin yardımı ile, pediatrik maliyn tümörlerde her geçen gün daha yoğun ve emetik potansiyeli daha yüksek kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır.

Tropisetron (ICS 205-930) selektif bir 5-hidroksitriptamin₃ (5-HT₃) reseptör antagonistidir ve 1985'de geliştirilmesini takiben klinik kullanıma girmiştir (6,7). Tropisetronun, çocukluk yaş grubunda etkin ve yan etki profili açısından güvenilir bir antiemetik profilaksi sağladığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (8-13). Bu çalışmada, yüksek emetojenik potansiyeli olan kombine kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen çocuklarda, tropisetronun antiemetik etkinliğinin ve yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

5. GENEL BİLGİLER*

Bulantı-kusma, antikanser kemoterapi alan hastaları en çok rahatsız eden ve yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyen yan etkilerden birisidir (1). Etkin antiemetik rejimlerin geliştirilmesinden önce, bazı hastaların önlenemeyen bulantı ve kusma nedeniyle tedaviyi terk ettikleri bilinmektedir (2). Çocuk hastalar ise kendilerini iyileştirmek için verildiği belirtilen bu tedavinin, nasıl olup da "kendilerini daha kötü hissetmelerine" neden olduğunu anlayamamaktadırlar (17). Bu olumsuz etkilenmenin ötesinde, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma çocukluk çağı maliyn hastalıklarının tedavisinde önemli sorunlara yol açabilmektedir. Çocuk hastalarda, emezis önemli oranda iştah kaybına ve akut nutrisyonel bozukluklara, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliklerine neden olabilmektedir. Bu durum, sisplatin gibi ajanların nefrotoksisitesini potansiyalize edebilir ya da yüksek doz metotreksat gibi ajanların klerensini geciktirip, toksisitelerini artırabilir. Pediatrik maliyn tümörlerin tedavisinde son yıllarda giderek artan oranda yoğun kemoterapi protokolleri uygulanmakta ve bu protokollerde yüksek emetojenik potansiyeli olan ilaç kombinasyonları yer almaktadır. Tedavi rejimlerinin yoğunlaştırılması emezise bağlı morbidite riskini de artırmaktadır (5).

Emezis, hastalara verdiği rahatsızlık yanısıra yol açabileceği ciddi sorunlar nedeniyle son 20 yılda geniş çaplı araştırmalara konu olmuş ve bu araştırmalar sonucunda bulunan bazı etkin antiemetik ilaçlar sayesinde, günümüzde bulantı ve kusma büyük oranda önlenebilir bir yan etki haline gelmiştir. Etkin antiemetik ajanlar geliştirme yolundaki çabalar, emezisin fizyolojisini de büyük oranda aydınlatmıştır.

5.1. Kusma Fizyolojisi

Kusma, birçok canlı türünde bulunan ve organizmaya giren zararlı maddeleri uzaklaştırmayı amaçlayan ilkel koruyucu bir reflekstir. Bu refleks, karmaşık nöral bir iletişim ağı ile kontrol edilir. Kusmaya neden olan uyarılar, başlıca iki bölgeden kaynaklanır: i) gastrointestinal traktus; ii) chemoreceptor trigger zone (CTZ) olarak adlandırılan ve 4. ventrikül tabanında, area postrema'da yerleşen medüller bir merkez.

*Genel Bilgiler bölümünde özel olarak kaynak belirtilmeyen kısımlarda 14-16 no'lu kaynaklardan yararlanılmıştır.

Vücuda ağız yoluyla alınan toksik maddeler, mide ve duodenumda toksinleri algılayan reseptörleri etkiler. Bu bölgenin venöz drenajı portal ven aracılığı ile olduğu için, toksik maddeleri içeren kan öncelikle karaciğere gelir. Karaciğerde toksinleri tanıyan reseptörlerceuyarı alınır. Bu aşamadan sonra sistemik dolaşıma geçen toksik maddeler CTZ tarafından tanınır. Ayrıca, CTZ yerleşimi nedeniyle beyin omurilik sıvısı ile de ilişkili olup bu alandaki toksik maddeler tarafından da etkilenir. Bu mekanizmalar dikkate alındığında ağızdan alınan toksik maddeler barsak, karaciğer ve CTZ'da olmak üzere en az üç bölgede "toksik" olarak algılanır. Eğer toksik madde enjeksiyonla verilirse hızla CTZ 'a ulaşır. Ancak sitostatik ilaçların, enjeksiyonla verilmeleri durumunda bile mide-barsak sistemi üzerine önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Üst gastrointestinal sistemin ana afferent siniri vagus aracılığı ile iletilen bu mesajlar, nükleus traktus solitarius (NTS) bölgesine gelir. Bu nükleus, area postrema ile doğrudan ilişkilidir. Böylece area postrema hem vagusun inerve ettiği bölgelerden , hem de sistemik dolaşımdan gelen afferent uyarılar tarafından etkilenir. Bu karmaşık ileti sistemi sayesinde toksik bir ajan CTZ'ü doğrudan veya gastrointestinal sistemden gelen afferentler aracılığı ile etkileyebilir. Bu basamaktan sonra uyarılar kusma merkezine ulaşır. Kusma merkezi, medullanın üst kısmında medüller lateral retiküler formasyonda yer alan, emezise neden olan uyarıları kontrol eden fonksiyonel bir merkezdir.

Kusma merkezine gelen afferent uyarılar (a) chemoreceptor trigger zone (CTZ); (b) visseral yapılardan gelen vagal ve diğer sempatik afferentler; (c) orta beyinde yer alan intrakraniyal basınç reseptörleri ; (d) labirent; (e) yüksek santral sinir sistemi yapıları (örneğin limbik sistem) olmak üzere başlıca beş kaynaktan köken alır. Bu afferent yollarla gelen bilgi kusma merkezinde değerlendirilip, vücudun ilgili alanlarına efferent uyarılar gönderilir. Kusma merkezinin efferent yolları ise diafragmanın frenik sinirleri, abdominal kasların spinal sinirleri, mide ile özefagusun visseral sinirleri, periferik vazokonstriksiyon ve salivasyon gibi etkileri olan sempatik sinirleri içerir. Bu efferent yollar, kusma merkezinde santral olarak düzenlenen uyarılara yanıt olarak kusma işlevinin gerçekleşmesine neden olur .

Diğer nöral reflekslerde olduğu gibi, kusma refleksi de nörotransmitter maddelerin salınımı ve bu maddelerin özel reseptörlerine bağlanması ile başlar. Kusma merkezinde serotonerjik (özellikle 5-HT₃), dopaminerjik (özellikle D₂), histaminerjik (özellikle H₁), muskarinik kolinerjik, endorfin kannobinoid, nörokinin ve benzodiazepin tipi nörotransmitter reseptörleri bulunmaktadır. Kusmayı uyaran farklı sinyallerin etkilediği bu nörotransmitterlerin farmakolojik olarak bloke edilmesinin, kusmayı azalttığı ya da önlediği düşünülmektedir.

Serotonin (5-HT) önemli bir nörotransmitterdir. Santral sinir sistemleri üzerine değişik etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem üzerinde de etkileri vardır. 5-HT'nin, 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla emeziste rol oynadığı gösterilmiştir. Vücutta bulunan 5-HT'nin %90'ı barsaklardaki enterokromaffin hücrelerde bulunur. 5-HT₃ reseptörleri ise, barsakta vagal afferent uçlarda ve özellikle NTS ve area subpostremada olmak üzere beyin emetik refleksi ile ilişkili alanlarında yaygın olarak bulunur (6,18). Bu çalışmanın konusu ile olan bağlantısından dolayı sadece 5-HT reseptörlerinden 5-HT₃ ile ilgili daha ayrıntılı bilgi verilecektir.

5.2. Kemoterapiye Bağlı Kusma

Kemoterapötik ilaçlar doğrudan kusma merkezini uyatabildikleri gibi, doğrudan ya da dolaylı olarak CTZ'ü uyurarak da kusmaya neden olabilirler. Hayvanlarda CTZ ablasyonu ile yapılan çalışmalar, kemoterapötiklerin bulantı ve kusmaya CTZ'ü uyurarak neden olduklarını düşündürmüştür. Bu olaya ön-beyin ve periferik mekanizmaların da katkısı olduğu gösterilmiştir. Kemoterapötiklerin CTZ üzerindeki etkilerinin dolaylı yoldan olduğunu düşündüren bazı bulgular vardır: (i) CTZ'un her farklı ilaç için özel bir reseptör taşıma olasılığı düşüktür; (ii) gelinciklerde vagotomi ve sempatektominin sisplatine bağlı kusmayı önlediği gösterilmiştir; (iii) sisplatine bağlı kusması olan kedi ve köpeklerden elde edilen plazma ve kanın, transfüze edildikleri alıcılarda kusmaya neden olmadıkları gözlenmiştir. Bu veriler, kemoterapötik ajanların aktive ettiği nöronal afferentlerin, CTZ'a gelen nöral uyarıyı arttırdığını düşündürmektedir. Bu hipotez hayvan çalışmalarında elde edilen sonuçlarla da desteklenmiştir. Vagal ve sempatik afferentlerin denervasyonu kemoterapi ve radyoterapiye bağlı kusmayı önlemektedir. Halen araştırılmakta olan bir diğer mekanizma ise, kemoterapötiklerin barsak duvarı üzerine etkileri ile salgılanan humoral ya da nöronal sinyallerin varlığı ve bunların vagal afferentler üzerine olası etkileridir.

Kusmanın nörokimyasal mekanizması konusunda giderek artan bilgiye karşın, bu konuda halen açıklığa kavuşmayan noktalar vardır. Kemoterapiye bağlı bulantı-kusmada 5-HT ve 5-HT₃ reseptörlerinin rolünün gösterilmesi hem kusmanın fizyolojisini aydınlatan ipuçları sağlamış, hem de tedaviye etkin seçenekler eklenmesi açısından önemli bir adım olmuştur (19,20). Sitostatik kemoterapinin barsak mukozasının enterokromaffin hücrelerinden 5-HT salınımına neden olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (21). Emetik refleksi, barsaktaki vagal afferentler veya beyin postrema alanında yerleşen 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile başlatılabilir. 5-HT₃ reseptör antagonistleri, bu reseptörleri bloke

ederek, uyarının iletimini önlemektedirler ve bu nedenle potent antiemetiklerdir (22). Gelinciklerde yapılan çalışmalar sisplatine bağı kusmanın 5-HT depolarının azaltılması ile önenebileceğini göstermiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, sisplatin uygulamasından sonra idrarda 5-HT metabolitlerinin arttığı ve bu artışın kusmanın başlangıcı ve şiddeti ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (21). Hayvan deneylerinde area postrema'ya 5-HT₃ antagonistlerinin enjekte edilmesi ile sisplatine bağı kusmanın inhibe olduğu gözlenmiştir (23). Önceleri primer olarak dopaminerjik reseptörler aracılığı ile etki ettiği düşünülen metoklopramidin, area postrema'da 5-HT₃-reseptör bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (24). 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin ana etki mekanizması halen kesin olarak belirlenememiştir; area postrema'da bulunan reseptörler üzerinde santral etkileri, barsak duvarındaki reseptörler üzerinde periferik etkileri ya da vagal afferentler üzerine olan etkileri tartışılmaktadır (22).

5.3. Radyoterapiye Bağı Kusma

Tüm vücut, kranial ve abdominal bölgeye yönelik radyoterapi de emetojenik etki gösterir ve bu etki abdominal radyasyonda en belirgindir . Radyoterapiye bağı bulantı ve kusmanın hem CTZ, hem de periferik mekanizmalar aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir. Radyoterapiye bağı emeziste de 5-HT₃' nin rolü olduğu düşünülmektedir. Radyoterapinin emetojenik etkisi, idrar 5-HT metabolit düzeylerinin yüksekliği ile korelasyon göstermektedir ve 5-HT₃ reseptör antagonistleri radyoterapiye bağı kusmanın kontrolünde etkin olmaktadır.

5.4. Hastalığa Bağı Kusma

Kanserli çocuklarda kemoterapi ve radyoterapi haricinde diğere bazı faktörler de emezise neden olabilir. Kafa içi basınç artımı, vestibüler reflekslerin uyarımı, organ kapsüllerinde gerilme, narkotik ilaç alımı, gastrit, gastroenterit, gastrointestinal obstrüksiyon ve ileus bulantı ve kusmayı başlatabilir. İleus, VCR gibi periferik sinir sistemini etkileyen antikanser ilaçlara, narkotik analjeziklere veya doğrudan primer hastalığa bağı olabilir. Bu grup hastalardaki kusmalar cerrahi ve farmakolojik tedavilere yanıt verebilirler .

5.5. Klinik Bulgular

Semptomların ortaya çıkma şekli, yoğunluğu, başlangıç zamanı ve süresi hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Kullanılan tedavi rejimlerinin özellikleri, bu değişkenlerin

önemli bir kısmının önceden tahmin edilmesini sağlasa da, aynı rejimi alan hastaların yanıtları farklı olabilmektedir. Kemoterapiye bağlı emezise yatkınlık yaratan bazı faktörler tanımlanmıştır (25-27):

Cinsiyet: Kadınlarda bulantı-kusma erkeklerden daha sık ve daha şiddetli olmaktadır.

Yaş: Genç erişkinler ve adolesanlar bulantı-kusmaya daha yatkındırlar.

Önceki tedavi deneyimleri: Bulantı-kusma ilerleyen kür sayısı ile artmaktadır.

Anksiyete: Anksiyetesi olan hastalarda emezis daha sıktır.

Alkol alışkanlığı: Erişkinlerde, alkol kullanma alışkanlığı olan hastalarda emezisin daha az görüldüğü gösterilmiştir.

Taşıt tutma öyküsü: Taşıt tutma öyküsü olanlarda emezis daha sık görülmektedir.

Semptomlar bulantı, kusma ve öğürme şeklinde olabilmektedir. Öğürme, kusma ile aynı fizyolojik mekanizmalar tarafından oluşturulsa da, sonuçta gastrik içerik çıkarılamaz. Öğürme sırasında karın kasları şiddetle kasılır, ancak bir rahatlama sağlanamaz. Bu nedenle çoğu kez öğürme, hasta tarafından kusmadan daha rahatsız edici bulunur.

5.6. Kemoterapiye Bağlı Kusma Paternleri

Antikanser tedavinin emetik etkisinin bireysel farklar göstermesine karşılık, kemoterapötik ilaçlar emetojenik potansiyellerine göre gruplara ayrılır. Bu gruplamalar, karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda değil, büyük oranda ampirik gözlemlere dayanmakta ve değişik kaynaklarda farklı gruplamalar kullanılmaktadır. Tablo 1’de kemoterapötik ajanların emetik potansiyellerini derecelendirmek için kullanılan bir sınıflama görülmektedir (13).

Tablo 1. Kemoterapötik ajanların emetik etkilerinin derecelendirilmesi

I. Derece	II. Derece	III. Derece	IV. Derece
Bleomisin	Daktinomisin <0.3	Sisplatin >20	Sisplatin >60
Etopozid	Siklofosfamid <300	Karboplatin >150	Daktinomisin >0.45
Prokarbazin	Doksorubisin <45	Daktinomisin >0.3	Siklofosfamid >1000
Merkaptopurin	Ifosfamid <1000	Klormetin >6	Sitarabin >1000
Tioguanin	Metotreksat <3000	Siklofosfamid >300	Ifosfamid >3000
Vinblastin	Sitarabin <150	Sitarabin >150	
Vinkristin		Dakarbazin >100	
L-Asparajinaz		Daunorubisin >45	
		Doksorubisin >45	
		Ifosfamid >1000	
		Metotreksat >3000	

İlaçların kullanılan dozları ve verilme şekilleri de emetik potansiyeli etkilemektedir. Örneğin tüm sınıflamalarda düşük emetojenik potansiyelli ilaçlar olarak tanımlanan etoposide ve melfelan yüksek dozda veya i.v. yolla verilince önemli oranda kusmaya neden olabilmektedir. Oral yolla verilen siklofosfamid, i.v. verilene oranla daha az emetojeniktir. Ancak yine de bazı hastalarda oral siklofosfamid sonrası persistan ve rahatsız edici emezis görülebilmektedir. Emetik etkinin başlama zamanı kullanılan ajana göre farklılık göstermektedir. BCNU ve CCNU verildikten 30 dakika - 2 saat sonra emetik etki gösterirken, sisplatine bağlı kusma 4 - 8. saatte, siklofosfamide bağlı olan kusma genellikle 9 - 18 saat sonra, karboplatin ile ilişkili kusma ise, ilacın verilmesinden ortalama 8 saat sonra görülmektedir.

Bulantı ve kusmanın süresi de hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Günümüzde birçok protokolün kombinasyon kemoterapisi şeklinde verilmesi, durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Bütün bu farklılıklara rağmen kemoterapiye bağlı emezis şu özellikleri gösterir: Emezis, genellikle kemoterapinin verilmesini izleyerek 4 saat içinde başlar. 4 - 10 saatte tepe noktaya ulaşır, 12 - 24 saat sonra hafiflemeye başlarsa da bazen etkisi günler boyunca sürebilir.

Akut emezis, kemoterapinin verilmesini takiben ilk 24 saatte ortaya çıkan bulantı ve kusmadır. Sisplatin, doksorubisin ve dakarbazin gibi birçok kemoterapötik ajan verilmelerini izleyen ilk 4 - 6 saat içinde sıklıkla ciddi kusmaya neden olurlar.

Gecikmiş emezis, kemoterapinin ilk 24 saatinden sonra ortaya çıkar, 120 saate kadar uzayabilir. Gecikmiş bulantı ve kusma sisplatine bağlı olarak hemen tüm hastalarda görülürken, ifosfamid ve siklofosfamid verilmesinden sonra da görülebilmektedir. Gecikmiş emezis, akut emezis kadar şiddetli olmasa da, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Psikojenik kusma kemoterapi verilmeden önce görülen kusmadır ve kemoterapi alan hastalarda % 25 'e kadar çıkan oranlarda görülmektedir (2). Eğer hastalar birkaç kemoterapi kürü alıp, emezis yönünden olumsuz deneyimler yaşamışlarsa, tedavisi oldukça güç olan koşullandırılmış kusma söz konusu olabilmektedir (2,4). Örneğin, hekim veya hemşireyi görmek, ilacı görmek, tedavi anını anımsatan koku veya sesler gibi çok çeşitli uyaranlar, hatta bir sonraki tedaviyi düşünmek bile kusmaya neden olabilmektedir.

5.7. Emezin Tedavisi

Antikanser tedaviye bağı emezisin etkin bir şekilde önlenmesi için, emetik uyarı başlamadan önce reseptörleri bloke etmek ve bu blokajı semptomların devam edebileceği zamana kadar sürdürmek önemlidir. Diğer taraftan akut emezisin etkin kontrolü, gecikmiş bulantı-kusmanın insidansını azaltmaktadır (28-30). Bu nedenle tedavinin henüz başlangıcında bulantı ve kusmanın etkin olarak önlenmesi önem taşımaktadır. İdame tedavisinin süresi ve şekli, verilen sitostatik tedavinin emetik özelliği ve hastanın daha önceki tedavilere verdiği yanıtlar dikkate alınarak belirlenmelidir. Orta ve yüksek emetojenik riski olan kemoterapi kürlerinde, tedavi bitiminden sonra hastaların en az üç gün daha antiemetik ajan alması önerilmektedir (5). Kemoterapötik ajanların emetojenik potansiyellerini ve emetik paternlerini (akut veya gecikmiş bulantı-kusma) bilmek, tedaviye bağı olarak beklenen kusmanın özelliklerine uygun antiemetik rejimin düzenlenmesinde yardımcı olabilir.

Son yıllarda geliştirilen spesifik 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin de katkısı ile, akut kusma kontrolünde artan başarı oranlarına rağmen gecikmiş emezis sorun olmaya devam etmektedir (29,31). Başarılı bir antiemetik kontrol için, çoklu afferent yolları olan kusma refleksi arkını birkaç noktada kesintiye uğratabilmek prensibi ile kombine tedaviler önerilmektedir (32). Antiemetik tedavide, hastada psikojenik olarak kusmayı uyuracak faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir (Birden fazla hastanın aynı anda tedavi aldığı odalar, yakında mutfak ya da yemek arabası gibi koku yoluyla uyarı yaratacak faktörler önemli olmaktadır).

5.8. Antiemetik ilaçlar

Emezisin önlenmesi ve tedavisinde gerçek antiemetiklerin yanısıra, bunların etkisini potansiyalize etmek amacıyla diğer bazı ilaçlar kullanılmaktadır:

5-HT₃ reseptör antagonistleri :

1980'lerde geliştirilip, 1990'larda geniş kullanım alanı bulan bu ilaçlar potent antiemetiklerdir.

Ondansetron

Bu grup içinde ilk klinik kullanıma giren ajandır (33). Erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar, ondansetronun antikanser tedaviye bağı bulantı-kusmayı etkin olarak önlediğini göstermiştir (21, 34-40). Ondansetronun, akut emezis kontrolünde yüksek oranda etkin olduğu ve metoklopramide oranla daha az yan etki gösterdiği rapor edilmiştir (33). Gecikmiş emezis kontrolünde etkinliğinin ise bu denli belirgin olmadığı bildirilmiştir (41,42).

Ondansetrona deksametazon eklenmesi ile antiemetik etkinliğinin ve gecikmiş emezis üzerinde kontrolünün arttığı gösterilmiştir (43,44). Ondansetronun, yan etki profili açısından çocuklarda da güvenilir olduğu bildirilmiştir (39,40).

Granisetron

Bir diğer selektif 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Kemoterapiye bağlı akut emezisin kontrolünde etkin olduğu gösterilmiştir (45). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, deksametazon ile kombinasyonunun akut emezis kontrolünü artırdığı, ancak gecikmiş kusmanın kontrolünde tek ajan deksametazona göre üstünlüğünün olmadığı rapor edilmiştir (46-48). Granisetronun, çocuklarda kullanımının etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (49, 50). Granisetron, tedaviden önce tek doz verilmektedir ve konvansiyonel antiemetiklerden daha az yan etki göstermektedir (45-50).

Tropisetron

Bu çalışmanın konusu olan 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın kontrolünde etkin olduğunu göstermiştir (7,51). Akut kusmanın kontrolünde ondansetrona eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir (52). Kemoterapiye bağlı akut emezis kontrolünde, metoklopramid-deksametazon kombinasyonu kadar etkin olduğu, gecikmiş kusmadaki etkinliğinin ise metoklopramid içeren kombinasyonlardan farklı olmadığını belirten çalışmalar vardır (52-54). Tropisetrona deksametazon eklenmesi, diğer 5-HT₃ reseptör antagonistlerinde de olduğu gibi antiemetik etkinliği artırmaktadır (55-57). Erişkinlerde günlük 5 mg , çocuklarda 0,2 mg/kg dozunda ve tek doz kullanımının etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (8,58). Oral kullanımında absorpsiyonunun iyi olduğu bildirilmiştir (8).

Metoklopramid

Metkolopramid bir prokainamid derivesidir ve hem santral hem de periferik antiemetik etkisi vardır. Yüksek doz metoklopramidin, hem antidopaminerjik hem de antiserotonerjik etkisi olduğu düşünölmektedir (32). Metoklopramid, 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin geliştirilmesinden önce antikanser tedaviye bağlı emezisin kontrolünde çocukluk çağında etkin bir antiemetik olarak kullanılmıştır (59). Ancak, ocuklarda erişkindekinden daha yüksek oranda ekstrapiramidal yan etki görölmesi nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (60). Erişkinlerde yapılan çalışmalar metoklopramid-deksametazon kombinasyonunun gecikmiş emezis kontrolünde en etkin antiemetik rejimlerden biri olduğunu göstermiştir (61).

Steroidler

Steroidlerin antiemetik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (31). Metilprednizolon tek ajan olarak veya diğer antiemetiklerle kombine olarak kullanılmış ve orta derecede antiemetik etkinliği olduğu gösterilmiştir (62-64). Deksametazon steroidler içinde bu amaçla en sık kullanılan ilaçtır. Çok sayıda çalışmada, deksametazonun tek ajan olarak orta derecede antiemetik etki gösterdiği, metoklopramid, ondansetron, granisetron ve tropisetron ile kombine kullanımında ise antiemetik etkinliği önemli oranda potansiyalize ettiği bildirilmiştir (44,50,57,62). Erişkinde antiemetik amaçla kullanılan deksametazon dozları 5-48 mg arasında değişmektedir. Çocuklarda optimal doz konusunda bir görüş birliği yoktur (44,50).

Fenotiyazinler

5-HT₃ reseptör antagonistlerinin kullanıma girmesinden önce metoklopramid ile birlikte çocuklarda antiemetik tedavinin temelini oluşturan ajanlardır. Terapötik dozlarda fenotiyazinler CTZ aktivitesini deprese etmek veya doğrudan kusma merkezini baskılamak şeklinde etki gösterebilirler. Bu gruptan klorpromazin, çocuklarda kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın tedavisinde etkin bulunmuştur (65). Piperazin sınıfına ait ilaçlar (proklorperazin, perfenazin, trietilperazin) ise belirgin antiemetik etkiye sahip olmakla birlikte yüksek oranda ekstrapiramidal yan etkiye neden olurlar. Difenhidramin gibi bir antihistaminik ilacın eklenmesi ve infüzyon süresinin 45-60 dakikaya uzatılması bu yan etkilerin insidansını azaltabilir .

Diğer ajanlar

Droperidol

Bir butirofenon olan droperidol CTZ'un potent inhibitörüdür. Çeşitli çalışmalarda 0,5-2,5 mg dozlarda etkin bulunmuştur. Ekstrapiramidal yan etkilerinin yanı sıra, hipotansiyon, taşikardi, somnolans, ajitasyon gibi yan etkileri de vardır. Bu ilacın küçük çocuklarda kullanımına ilişkin yeterli deneyim yoktur.

Antihistaminikler

Birçok antihistamininin hafif antiemetik özelliği vardır, ancak antihistaminik potansiyel ile antiemetik etkinlik arasında korelasyon bulunmamıştır. Dimenhidrinat ve difenhidramin araç tutması için etkin antiemetiklerdir ve diğer antiemetiklerin etkinliğini artırmak ya da toksisitelerini azaltmak amacıyla kemoterapiye bağlı emezisin kontrolünde kullanılabilirler.

Kannabinoidler

Marihuananın aktif içeriği olan maddelerdir. Δ -9-tetrahidrokannabinol santral sinir sistemi depresyonu ile antiemetik etki gösterdiği düşünölen bir maddedir ve sentetik analogu olan dronabiolun çocuklarda 2,5-7,5 mg/m² doz aralığında etkin olduğu gösterilmiştir. Uyuşukluktan disforiye kadar değişen yan etkilere neden olabilmektedirler.

Barbitüratlar

Doğrudan antiemetik aktiviteleri olmasa da psikojenik kusması olan hastalarda sedatif etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Bu gruptan lorazepam amnestik ve anksiyolitik özelliği nedeniyle daha önceki tedavilere ait olumsuz deneyimi olan hasta grubunda yararlı olabilmektedir. Mutlaka bir antiemetik ile birlikte 0,025-0,05 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir. Hallusinojenik etki yüksek dozlarda göröldüğu için düşük dozlarla başlanması uygun olmaktadır.



6. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Haziran 1995 - 31 Mayıs 1997 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında izlenen kanserli çocuklarda yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. yaşından büyük, 18 yaşından küçük olan,
2. Histopatolojik olarak kanıtlanmış maliyn hastalığı olan,
3. En az iki kür yüksek emetojenik kemoterapi alması planlanan hastalar.

Çalışma dışı tutma kriterleri

1. 3 yaşından küçük, 18 yaşında büyük hastalar,
2. Gastrointestinal obstrüksiyonu olan hastalar,
3. Kafa içi basınç artımı sendromuna neden olabilecek intrakraniyal kitlesi olan hastalar,
4. Serebral metastazı olan hastalar,
5. Sedatif ve narkotik analjezik alan hastalar,
6. Çalışma döneminde veya hemen önce abdomen veya santral sinir sistemine yönelik radyoterapi alan hastalar,
7. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre 3 veya 4. derece böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar (Ek 1),
8. Kalp yetmezliği olan hastalar,
9. Kemoterapi öncesi son 24 saatte herhangi bir antiemetik tedavi alan hastalar,
10. Son 24 saatte herhangi bir nedenle kusması olan hastalar.

Çalışma koşullarını sağlayan hastalara, tropisetron (Navoban^R ampul 5 mg / 5ml ; Sandoz, Basel, İsviçre) kemoterapinin ilk gününde 0,2 mg/kg (maksimum 5 mg) dozunda, tedaviden 15 dakika önce intravenöz (i.v.) tek doz olarak uygulandı. İzleyen tedavi günlerinde aynı dozda tropisetron, i.v. yolu açık olan hastalara i.v. yolla, diğer hastalara oral yolla verildi. Oral ilaç kullanımında, büyük çocuklarda kapsül formu (Navoban^R kapsül 5 mg; Sandoz, Basel, İsviçre), vücut ağırlığına göre hesaplanan toplam dozun kapsül ile ayarlanmasında sorun olan küçük çocuklarda solüsyon şekli tercih edildi. Hesaplanan toplam doz ampul formundan alınarak, portakal suyuna karıştırıldı ve gıda almından bir saat önce yeni hazırlanmış bu solüsyon hastalara verildi. Kemoterapinin son gününden sonra, sisplatin

içeren rejimlerde 5 gün, diğer rejimlerde 3 gün daha aynı dozda tropisetron verilmeye devam edildi. Kortikosteroidlerin kullanımına, sadece kemoterapi protokolünün bir parçası olduğu durumda ve hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek amacıyla verilen premedikasyon şeması gereği izin verildi.

Tüm hastalarda, tropisetronun birlikte uygulanacağı yüksek emetojenik kemoterapi kürü öncesinde, rutin olarak tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi. Kemoterapi kürleri bu parametreleri normal sınırlarda olan hastalara uygulandı.

Kemoterapi rejimleri, Benoît ve diğerlerinden (13) uyarlanan bir sınıflama kullanılarak, emetik derecelerine uygun olarak sınıflandırıldı (Tablo 1). Üçüncü derece emetojenik bir ajan, 2 veya 3. derece emetojenik bir diğer ajanla birlikte verilince, emetik potansiyel 4. derece, en az iki 2. derece emetojenik ajan birlikte verilince emetik potansiyel 3. derece kabul edildi.

Bu çalışma süresince hastalara verilen kemoterapi kürlerinin heterojen bir dağılım göstermesi nedeniyle, her bir tedavi gününün emetik derecesi, kürlerden bağımsız olarak, aynı emetik sınıflandırma kullanılarak ayrıca belirlendi. Bu sınıflamaya ilişkin örnekler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Günlük kemoterapi şeması temel alınarak yapılan emetik derecelendirmeye örnekler

Protokol	İlaçlar (mg/m ²)	Günlük şema	Emetik derece
ICE	Ifos (1500)	1.gün: Ifos / E	3
	Carbo (500)	2.gün: Ifos / E	3
	E (100)	3.gün: Ifos / E /Carbo	4
ABVD	Doxo (25) Bleo (10) VBL (6) DTIC (375)	1.gün: Doxo / Bleo / VBL / DTIC	4
NHL-BFM 90	Dexa (10)	1.gün: Dexa / Ifos / VCR / MTX / it	3
B hüç. Blok AA	Ifos (800)	2.gün: Dexa / Ifos	2
	E (100)	3.gün: Dexa / Ifos	2
	ARA-C (150x2)	4.gün: Dexa / Ifos / E / ARA-C	3
	VCR (1.5)	5.gün: Dexa / Ifos / E /ARA-C / it	3
	MTX (1000) it :MTX / ARA-C / Pred (6 mg / 15 mg / 5 mg)		

Antiemetik yanıt, bulantı ve kusmanın ortak olarak değerlendirildiği kombine bir değerlendirme formu kullanılarak, her tedavi günü için 24 saatlik süreler dikkate alınarak ayrı ayrı belirlendi. Tek bir kusma veya 5 dakika içinde bir öğürme bir *emetik atak* olarak alındı. Bulantı, kusma ve yan etkiler ile ilgili veriler; hastalar, hastaların anneleri, primer sorumlu hekimler ve hemşirelere yöneltilen sorular ve dosya kayıtları incelenerek toplandı.

6.1. Antiemetik Yanıtın Değerlendirilmesi

Tam yanıt : Bulantı ve kusma yok

Major yanıt : 1-2 kusma ve günlük aktiviteyi etkilemeyen hafif bulantı

Minör yanıt : 3-5 kusma ve/veya 5 saatten az süren ancak günlük aktiviteyi etkileyen bulantı

Yanıtsızlık : 5'ten fazla kusma ve/veya en az 5 saat süren ve günlük aktiviteyi engelleyen, yatağa bağımlı hale getiren bulantı.

6.2. Bedel - Etkinlik Değerlendirmesi

Her hastanın, her bir kürü için ilaç tüketimi, tedavi günleri ve tedavi sonrası günler boyunca aldığı toplam i.v. veya oral tropisetron 0.2 mg/kg/doz (maksimum 5 mg) esas alınarak hesaplandı. Açılan her ampul, içinden kullanılan ilaç miktarından bağımsız olarak tüketilmiş kabul edildi. Kapsüller, 5 kapsüllük ambalajlarda bulunuyordu ve kapsül tüketimi kutu olarak değil, adet olarak hesaplandı. İlaç maliyeti hesaplaması yapılırken, Navoban^R ampul ve kapsülün piyasa fiyatı USD olarak alındı. Bu değerlendirmede etkinlik, bulantı-kusmanın tam kontrolü olarak tanımlandı. Bedel-etkinlik hesaplaması ise, toplam tedavi giderinin, etkin tedavinin başarılı olduğu kür sayısına bölümü ile elde edildi. İlaç gideri dışında kalan harcamalar değerlendirmeye alınmadı.

7. BULGULAR

En az iki kür yüksek emetojenik kemoterapi alan 22 çocuğa ait veriler analiz edildi. Hastalara ait bazı temel demografik özellikler Tablo 3 'de, diğer ayrıntılar ise Ek 2'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların bazı özellikleri ve tümör tipleri

Toplam hasta sayısı	: 22
Erkek : kız	: 11:11
Ortanca yaş (sınırlar)(yıl)	: 14 (3-18)
Yaş grupları	
	<10 yaş : 3* (%14)
	≥10 yaş : 19 (%86)
Tümör tipleri	
Osteosarkom	: 4*
Hodgkin hastalığı	: 4
Ewing sarkomu	: 4
Non-Hodgkin lenfoma	: 3
Rabdomyosarkom	: 2
Maliyın mezenkimal tümör	: 2
Santral sinir sistemi tümörü	: 2
Germ hücreli tümör	: 1

*Hasta sayıları

Onsekiz hasta tanı sonrası ilk kez kemoterapi aldıkları dönemde çalışmaya dahil olmuştu. Dört hasta (%18) çalışma öncesi dönemde kemoterapi almıştı. Beş hastaya (%23) çalışmadan önce radyoterapi uygulanmıştı. Önceden kemoterapi alan dört hastaya, daha önceki kemoterapi kürlerinde diğer bir 5-HT₃ reseptör antagonisti (ondansetron) ile antiemetik profilaksi uygulanmış ve başarılı yanıt elde edilmişti. Radyoterapi iki hastada kraniyal, bir hastada pelvik ve bir hastada uyluk bölgesine uygulanmış ve hastaların hiçbirisinde antiemetik tedavi gerektiren bulantı-kusma izlenmemişti.

Yirmi iki hastaya toplam 125 kür 3. veya 4. derece emetojenik kemoterapi uygulandı. Hastaların aldıkları toplam kür sayısı 2 ile 15 arasında değişmekte idi (ortanca: 6). En kısa kürün süresi bir gün, en uzun kürün süresi altı gün olarak belirlendi. Çalışma süresince verilen kemoterapi kürlerinin ayrıntıları Ek 3' de görülmektedir.

Hastalara uygulanan kürlerin içerdiği ilaçlar ve toplam kürün süresi heterojen bir dağılım gösterdiği için, antiemetik etkinlik sadece kürün ilk gününde elde edilen ve akut emezisin kontrol oranını gösteren “1.gün” yanıtları olarak değerlendirildi. Gecikmiş emezis kontrolünü yansıtacak olan ilk 24 saatten sonraki antiemetik kontrol oranları, aktif olarak kemoterapi verilen gün süresi 1 ile 6 gün arasında değişen bu 125 kür için objektif sonucu yansıtmayacağı düşüncesi ile analize dahil edilmedi. Söz edilen bu heterojenite nedeniyle, tropisetrona antiemetik yanıt her bir tedavi gününün emetojenik derecesi dikkate alınarak, tedavi günleri temelinde ayrıca değerlendirildi.

7.1. Kemoterapi Kürü Temel Alınarak Yapılan Değerlendirme Sonuçları

Yirmisekiz kür (%22) tek günlük tedavi protokollerine uygun olarak, 97 kür (%78) çoklu-gün tedavi protokollerine göre verildi. Çoklu-gün rejimlerin 57 kürünü (%59), her bir kürde aynı kombinasyonun tekrarlandığı protokoller, 40 kürünü (%41) ise farklı kombinasyonlar içeren kürlerin ardışık olarak uygulandığı protokoller oluşturuyordu (Ek 3).

Deksametazon 8 kürde (%6) 10-20 mg/m² dozunda, protokolün içerdiği bir ajan olarak verildi. Prednizolon 40 mg/m²/gün dozunda 5 kürde (%4) protokolün içerdiği bir ajan olarak, 50-60 mg/gün dozunda 10 kürde (%8) hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek amacıyla kullanıldı.

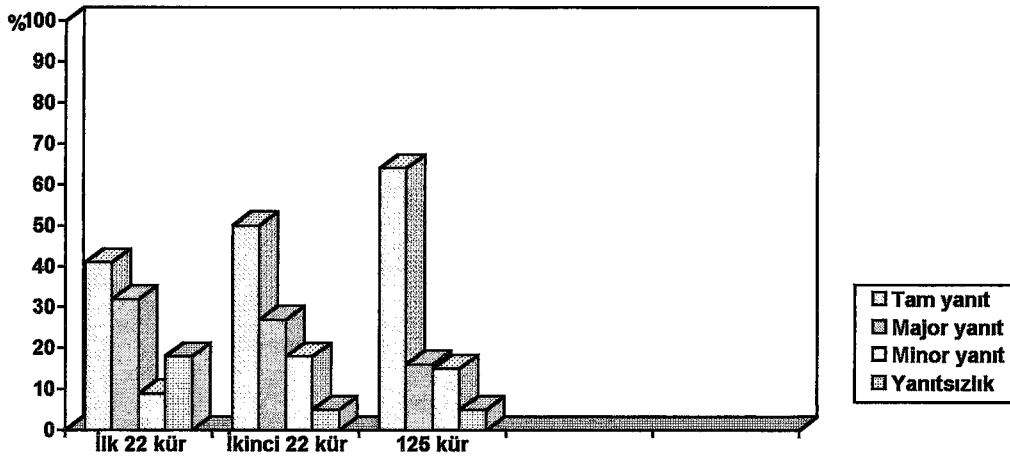
Yüz yirmi beş kürden 17'si (%14) CDDP içeriyordu ve bu 17 kürün 10'unda (%59) hastalar prednizolon ve difenhidramin ile rutin antiallerjik premedikasyon alıyorlardı.

Bu çalışma, sınırlı sayıda veri içeren bu alt gruplara dayalı herhangi bir hipotez üzerine kurulmadığı için, altgruplara ait analiz yapılamadı.

Etkinlik sonuçları

Toplam 125 kür için 1. günde tam yanıt oranı %64, tam yanıt+majör yanıt oranı %80 bulundu. Kürlerin %5'inde ilk gün antiemetik rejime yanıtızsızlık söz konusu idi (Şekil 1).

Tekrarlayan kürlerde etkinliğin devamlılığını test etmek amacıyla, 22 hastanın ilk ve ikinci kür tedavileri sırasındaki yanıtları belirlendi. İlk 22 kür için 1. günde tam yanıt + majör yanıt oranı %73, ikinci 22 kür için bu oran %77 bulundu (Şekil 1).



Şekil 1. İlk ve ikinci 22 kür ve genel olarak 125 kür boyunca antiemetik yanıt oranları

Kortikosteroid içermeyen ve CDDP içeren 7 kürde, 1.gün tam yanıt saptanamadı, bir majör ve beş minör yanıt elde edildi. Kortikosteroid+difenhidramin ile verilen CDDP kürlerinde (n=10) beş tam yanıt, dört minör yanıt gözlemlendi.

CDDP içeren kürlerle, kortikosteroid+difenhidramin içeren kürler analiz dışı bırakıldığı zaman, toplam 95 kürde 1. günde tam yanıt oranı %68 idi .

CDDP içermeyen, protokol gereği deksametazon ile verilen 13 kürden 11'inde (%85) ilk gün tam yanıt ile sonuçlandı.

Tropisetronun antiemetik etkinliği ayrıca, kemoterapi verilen her günün emetik potansiyeli dikkate alınarak günlük tedavi şemaları temelinde de değerlendirildi.

7.2. Günlük Tedavi Şeması Temel Alınarak Yapılan Değerlendirme

Çalışma süresince 22 hastaya toplam 342 gün kemoterapi verildi. 246 gün (%72) tam, 42 gün (%12) majör, 39 gün (%11) minör yanıt saptandı ve 15 gün (%5) başarısızlıkla sonuçlandı (Şekil 2).

7.2.1. Dördüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemalarında etkinlik sonuçları

Dördüncü derece emetojenik ilaçları içeren tedaviler toplam 141 gün boyunca verildi. Bu kemoterapi günlerine ait ayrıntı Tablo 4'de verilmiştir.

Ondört tedavi günü (%10) CDDP (120 mg/m²/gün dozunda) içeriyordu. Bu grupta 6 gün (%4) boyunca deksametazon 20 mg/m²/gün dozunda protokolün içerdiği bir ilaç olması nedeniyle verildi. CDDP içeren 14 günden 6 günde prednizolon 60 mg/gün ve difenhidramin 5 mg/kg/gün dozunda antialerjik premedikasyon amacıyla kullanıldı.

Tablo 4. Dördüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemaları

Günlük tedavi şeması (mg/m ²)	Gün sayısı	Yanıt (gün)			Ks/Dph	
		Tam	Major	Minor Başarısız		
Ifos (1500) / E (100) / Carbo (500)	35	30	3	2	0	-/-
Ifos (2000) / E (100) / Doxo (20) / VCR (1.5)	18	6	7	2	3	-/-
Ifos (2000) / E (100) / Act-D (0.5) / VCR (1.5)	16	6	6	4	0	-/-
Doxo (25) / Bleo (10) / VBL(6) / DTIC (375)	15	9	2	3	1	-/-
Ifos (1800) / Act-D (0.15) / ± VCR (1.5)	15	11	1	3	0	-/-
Ifos (1800) / Doxo (25)	10	7	3	0	0	-/-
CDDP (120) / Doxo (25)	8	0	1	5	2	-/-
CPM (600) / Doxo (60) / VCR (1.5)	8	7	1	0	0	-/-
CDDP (120)	6	1	0	5	0	+/-
Bleo (15) / CPM (600) / Act-D (0.6)	6	1	1	2	2	-/-
Dexa (20) / VCR (1.5) / ARA-C (2x2000) / it*	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (20) / ARA-C (2x200)	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (20) / 6 TG (100) / DNR (50) / Ifos (400)	1	1	0	0	0	+/-
Dexa (20) / 6 MP (100) / ARA-C (2x2000)	1	1	0	0	0	+/-
Toplam (%)	143 (100)	84 (59)	25 (17)	26 (18)	8 (6)	

*it: MTX (6) / ARA-C (15) / Pred (5)

Bu gruba ait antiemetik yanıt oranları Şekil 2’de verilmiştir. Deksametazon içeren 6 gün analiz dışı bırakıldığında, 137 günden 78 günde (%57) tam yanıt oranı saptandı. CDDP içeren 14 gün ve deksametazon içeren 6 gün analiz dışı bırakılınca, 123 gün boyunca 77 günde (%62) tam yanıt elde edildiği görüldü.

7.2.2. Üçüncü derece emetojenik potansiyeli olan günlük tedavi şemalarında etkinlik sonuçları

Toplam 131 gün boyunca 3. derece emetojenik potansiyeli olan kemoterapi verildi. Bu kemoterapi günlerine ait ayrıntı Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Üçüncü derece emetojenik potansiyelli günlük tedavi şemaları

Günlük tedavi şeması (mg/m ²)	Gün sayısı	Tam	Yanıt (gün)			Ks/Dph
			Major	Minor	Başarısız	
Ifos (1500) / E (100)	70	60	8	2	0	-/-
CDDP (20)	20	17	3	0	0	+/-
Carbo (500) / E (100)	7	5	0	1	1	-/-
Carbo (500) / E (100) / VCR (1.5)	6	4	0	1	1	-/-
MTX (18000)	6	5	1	0	0	-/-
Ifos (1800)	4	4	0	0	0	-/-
Meclor (6) / VCR (1.5) / Proc (100) / Pred (40)	3	1	0	2	0	+/-
Dexa (10) / CPM (200) / Doxo (25)	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (10) / CPM (200) / Doxo (25) * it	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (10) / VCR (1.5) / MTX (1000) / Ifos (800) / it	2	2	0	0	0	+/-
CPM (600) / VCR (1.5) / Proc (100) / Pred (40)	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (10) / VCR (1.5) / MTX (1000) / CPM (200) / i	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (10) / Ifos (800) E (100) / ARA-C (150x2)	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (10) / Ifos (800) E (100) / ARA-C (150x2) / it	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (20) / 6 TG (100) / VCR (1.5) / MTX (1000) / Ifos (400) / it	1	1	0	0	0	+/-
Toplam (%)	131 (100)	111 (85)	12 (9)	6 (5)	2 (1)	

*it: MTX (6) / ARA-C (15) / Pred (5)

Yirmi tedavi günü boyunca (%15) 20 mg/m² dozunda CDDP verildi. Deksametazon 12 gün (%15) 10 mg/m² dozunda, 1 gün (%0.8) 20 mg/m² dozunda, prednizolon 5 gün (%4) 40 mg/m² dozunda, protokolün içerdiği bir ilaç olması nedeniyle kullanıldı. Bu gruba ait antiemetik yanıt oranları Şekil 2' de verilmiştir. Deksametazon ve prednizolon içeren 18 gün analiz dışı bırakılınca, 113 gün boyunca 95 günde (%84) tam yanıt elde edildiği, CDDP içeren 20 gün ve kortikosteroid içeren 18 gün analiz dışı tutulunca, toplam 93 gün boyunca 78 günde (%84) tam yanıt alındığı görüldü.

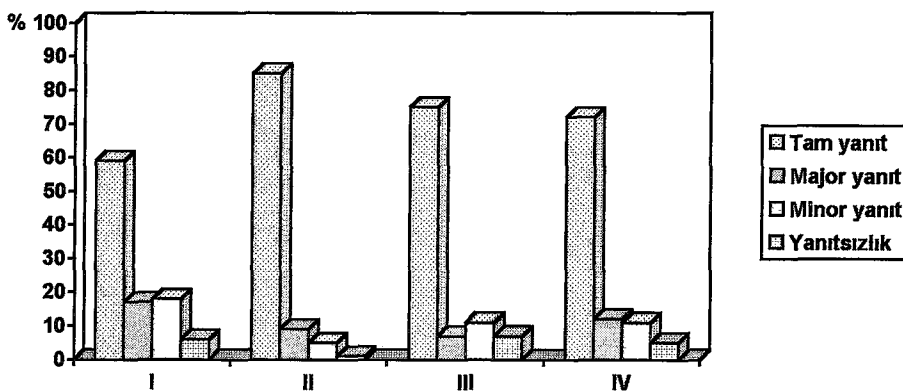
7.2.3. Birinci ve ikinci derece emetojenik potansiyeli olan günlük tedavi şemalarında etkinlik sonuçları

Toplam 68 gün boyunca düşük emetojenik potansiyeli olan kemoterapi uygulandı. Bu kemoterapi günlerine ait ayrıntı Tablo 6' da ve antiemetik yanıt oranları Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 6. Birinci ve ikinci derece emetojenik potansiyeli olan günlük tedavi şemaları

Günlük tedavi şeması (mg/m ²)	Gün sayısı	Yanıt (gün)			Ks/Dph	
		Tam	Major	Minor		Başarısız
E (100)	22	17	1	2	2	-/-
VBL (6)	6	5	1	0	0	+/+
VBL (6) / Bleo (10)	6	0	3	2	1	+/+
Doxo (30)	6	1	0	3	2	-/-
Paclitaxel (135)	4	4	0	0	0	+/+
Dexa (20) / Ifos (800)	4	4	0	0	0	+/-
Dexa (10) / CPM (200)	4	4	0	0	0	+/-
Dexa (10) / E (100)	4	4	0	0	0	+/-
Dexa (20) / 6TG (100) / Ifos (400)	3	3	0	0	0	+/-
Dexa (20) / 6 MP (100)	3	3	0	0	0	+/-
Dexa (20) / VCR (1.5) / L-Asp 25000 U/m ²	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (10) / E (100) / it	2	2	0	0	0	+/-
Dexa (20) / VCR (1.5) MTX (1000) / 6 MP (100) / it	2	2	0	0	0	+/-
Toplam (%)	68 (100)	51 (75)	5 (7)	7 (11)	5 (7)	

Bu grupta 14 gün (%21) deksametazon 20 mg/m² dozunda, 10 gün (%15) 10 mg/m² dozunda protokolün içerdiği bir ajan olarak kullanıldı. Ayrıca 16 gün (%23) boyunca , prednizolon 60 mg/m² dozunda, antiallerjik premedikasyon amacıyla verildi. Dolayısıyla, 68 gün boyunca verilen kemoterapinin sadece 28 günü (%41) kortikosteroid ± difenhidramin verilmeksizin uygulandı. Kortikosteroid ± difenhidramin içermeyen 28 gün için tam yanıt oranı %82 bulundu.



Şekil 2. Tedavi günleri temelinde yapılan değerlendirmeye göre etkinlik sonuçları

- I : 4. derece emetojenik tedavi günlerine (n:143) ait yanıt oranları
- II : 3. derece emetojenik tedavi günlerine (n:131) ait yanıt oranları
- III : 1-2. derece emetojenik tedavi günlerine (n:68) ait yanıt oranları
- IV: Toplam 342 gün boyunca yanıt oranları

7.3. Yan Etkiler

Toplam 125 kür yan etki açısından değerlendirildiğinde, iki kürde (% 1.6) hafif seyirli diare, üç kürde ağız kuruluğu (% 2.4) not edildi. İki diyare olgusunda yapılan mikrobiyolojik tetkiklerde saptanabilen pozitif sonuç yoktu. Belirtilen bu iki yan etki dışında, herhangi bir lokal veya sistemik yan etki gözlenmedi.

7.4. Bedel-Etkinlik Değerlendirmesi

Çalışmada 22 hastaya verilen 125 kür kemoterapi boyunca toplam 302 ampul tropisetron (281 ampul i.v. olarak, 21 ampul oral solusyon olarak) ve 316 kapsül kullanıldı. Tropisetron için toplam maliyet 12950 USD olup, hasta başına maliyet 589 USD olarak hesaplandı. Toplam antiemetik ilaç giderleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Toplam antiemetik ilaç giderleri

	Birim fiyat (USD)	Kullanılan miktar	Tutar (USD)
Ampul	23	302	6946
Kapsül	19	316	6004
		Toplam:	12950

Bedel etkinlik değerlendirmesinde tedavi kürü başına birim fiyat ve emezisin tam olarak önlendiği başarılı kürler için ödenen bedel hesaplandı. Tablo 8’de görüldüğü gibi başarılı kür başına maliyet 162 USD olmaktadır.

Tablo 8. Bedel-etkinlik analizi

Kür başına maliyet	$12950 \text{ USD} / 125 = 104 \text{ USD}$
Başarılı kür başına maliyet	$12950 \text{ USD} / 80 = 162 \text{ USD}$

8. TARTIŞMA

Etkin antiemetiklerin kullanıma girmesinden önce yapılan çalışmalar, bulantı ve kusmaya bağlı olarak antikanser tedavinin tamamlanamadan kesilmesi erişkinlerde %19 ve pediatrik yaş popülasyonunda %33 oranında bildirilmiştir (2). Adolesan yaş grubu ayrı olarak analiz edildiğinde bu oran %59 bulunmuş ve maliyn hastalığı olan adolesanların tedavilerini “hastalıklarından daha kötü” olarak yorumladıkları belirtilmiştir (3). Potent antiemetikler olan 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin klinik kullanıma girmesinden önce antiemetik rejimlerin temelini oluşturan metoklopramid, tek ajan veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanımında antiemetik etkinlik gösterse de, ekstrapiramidal yan etkileri kullanımını sınırlayan bir faktör olmuştur (60,66).

Kemoterapiye bağlı kusmada 5-HT₃ reseptörlerinin rolünü açığa çıkaran çalışmalar ve bu temelde geliştirilen selektif 5-HT₃ reseptör antagonistleri, onkolojik tedavide bulantı ve kusmanın kontrolü için önemli dönüm noktaları olmuştur (6,18,22).

Tropisetron, selektif bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir ve 1985’te geliştirilmesini takiben, antiemetik etkinliği ile ilgili ilk çalışmanın sonucu 1987’de yayınlanmıştır (7). Daha sonra antiemetik etkinliği ve güvenilirliği erişkinde yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (51,54,55,67-69). Antikanser kemoterapi alan çocuklarda yapılan çalışmalarda, tropisetronun çocuklarda etkin ve güvenilir bir antiemetik olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (8-12). Sunulan bu çalışmada, tropisetron 0.2 mg/kg dozunda, maksimum 5 mg olmak üzere tek doz olarak kullanıldı. Yapılan çalışmalar, erişkinde 5 mg tek doz tropisetron ile bulantı-kusmanın etkin olarak önlenebildiğini, pediatrik yaş grubunda ise 0.2 mg/kg tek dozun etkin ve güvenilir antiemetik profilaksi sağlayabildiğini göstermiştir (8,58).

Pediatrik yaş grubunda 22 hastada yapılan bu çalışmada antiemetik etkinliği değerlendirirken bazı sorunlarla karşılaştık. Hastalar sekiz farklı tümör tipi nedeniyle 15 değişik protokole uygun olarak kemoterapi alıyordu. Toplam 125 kür kemoterapi verilen bu grupta, kürlerin süreleri, içerdikleri kombinasyonlar ve bu kombinasyonların emetojenik potansiyelleri geniş varyasyon gösteriyordu. Bu farklılık özellikle gecikmiş bulantı ve kusmanın değerlendirilmesinde sorunlara neden oldu. Hastalardan bir bölümü bir gün içinde tamamlanan bir şema dahilinde tedavi alırken, diğer bir grup çoklu-gün protokolleri ile tedavi ediliyordu. Çoklu-gün tedavi rejimleri ise tedavi şemaları açısından farklılık gösteriyordu; örneğin ICE veya VAI gibi rejimler, aynı kombinasyon kemoterapisinin belirli aralarla

örneğin ICE veya VAI gibi rejimler, aynı kombinasyon kemoterapisinin belirli aralarla tekrarlanmasından oluşurken, NHL-BFM 90 ve CCSG 94-7921 gibi rejimlerde, ardışık olarak tekrarlanan kürler içerdikleri kombinasyon açısından farklılık gösteriyordu (Ek 3).

Hasta sayısı ve uygulanan toplam kür sayısı, sınırlı sayıda veri içeren alt grupların analizi için yeterli değildi. Bütün bu heterojenite dikkate alınarak, objektif bir antiemetik yanıt değerlendirmesi yapabilmek amacıyla, kürler temel alınarak yapılan değerlendirmede sadece 1. gün yanıtları yani akut emezis üzerine antiemetik etkinlik değerlendirildi.

Bu çalışmada yüksek emetojenik etkisi olan 125 kür kemoterapi boyunca, tropisetron ile akut bulantı ve kusmanın kontrolünde %64 oranında tam yanıt elde edildi. Erişkin hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, tek ajan olarak tropisetron ile akut emezisin kontrolünde %40 ile %75 arasında değişen oranlarda başarı bildirilmiş olup, özellikle CDDP içeren kürlerde tam yanıt oranları daha düşük bulunmuştur (52-55,58,70).

Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde heterojen kemoterapi kürleri ile tedavi edilen 131 çocukta yapılan bir çalışmada, 445 gün boyunca tropisetrona 1. günde %67 oranında tam yanıt rapor edilmiştir (13). Diğer bir pediatrik çalışmada, tropisetron ile kemoterapinin birinci gününde %69 tam yanıt bildirilmiştir (10). 19 çocukta, 169 kür emetojenik kemoterapi boyunca tropisetrona yanıtın araştırıldığı bir diğer çalışmada ise kürlerin %78'inde tam yanıt elde edilmiştir (9). Pediatrik grupta CDDP içeren kombine kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen çocuklarda 1. gün tam yanıt oranı ise, erişkinlerdekine benzer şekilde daha düşük (%53.3) bulunmuştur (12). Günlük tedavi rejimi temelinde değerlendirme yapılan bir diğer çalışmada, CDDP içeren kemoterapi alan ve konvansiyonel antiemetiklere yanıtsız bir grup çocukta, 184 gün boyunca tropisetrona yanıt oranı %64 olarak bildirilmiştir (11).

Bu çalışmada 17 kür CDDP içeriyordu ve bu 17 kürün 10'unda (%59) hastalar prednizolon ve difenhidramin ile antialerjik premedikasyon alıyordu. Kür bazında yapılan değerlendirmede yalnızca akut emezisi dikkate aldığımız için, CDDP'nin gecikmiş emezis etkisinden bağımsız olarak antiemetik yanıtı değerlendirmiş olduk. Ancak %59 oranında kortikosteroid ve difenhidramin kullanılmış olması hem kür bazında hem de gün bazında büyük olasılıkla başarılı yanıt oranlarını artırdı. Kür bazında yapılan değerlendirmede, steroid kullanılmadan verilen yedi kür CDDP boyunca, birinci gün tam yanıt saptanamazken, kortikosteroid ve difenhidramin verilen 10 kürde 5 tam yanıt gözlenmesi büyük olasılıkla kortikosteroidlerin etkisine bağlı idi.

Kortikosteroidler değişik antiemetik kombinasyonlarla antiemetik profilaksizde uzun süredir kullanılan ajanlar olmalarına karşın, antiemetik etki mekanizmaları tam olarak

bilinmemektedir (31). Antiemetik etki yönünden en çok araştırılan kortikosteroid deksametazondur. Tek ajan olarak orta derecede etkin olmasına karşın, diğer antiemetiklerle kombine kullanımında metoklopramid, ondansetron, tropisetron ve granisetronun etkinliğini önemli oranda artırdığı gösterilmiştir (44,46-48,55-57). Deksametazonun gecikmiş kusmanın kontrolünde de etkin olduğu ve bu etkinin metoklopramid ile kombine edildiğinde belirginleştiği gösterilmiştir (61). Metilprednizolonun antikanser tedaviye bağlı bulantı-kusma önlemedeki etkinliğini araştıran bazı çalışmalarda, metoklopramid ile eşit oranda etkin olduğunu bildirilmiştir (62-64).

Kortikosteroidlerin antiemetik etkilerini kan-beyin bariyerini stabilize ederek gösterdikleri, böylece periferde oluşan ve kusma merkezini uyaran toksik maddelerin santral sinir sistemine ulaşmalarını engelledikleri hipotezi ileri sürülmüşse de, bu hipotez henüz bilimsel çalışmalarla kanıtlanmamıştır (31). Ancak klinik çalışma sonuçlarına dayanarak, deksametazon, antiemetik yanıt oranlarını artırmak amacıyla çeşitli kombinasyonlara artan oranda dahil edilmektedir (32).

Bu çalışmada antiemetik yanıt, ayrıca günlük kemoterapi şeması temel alınarak değerlendirildi. 342 gün boyunca kemoterapi verilen bu hasta grubunda 246 gün (%72) tam yanıt elde edildi ve 15 gün (%5) başarısızlıkla sonuçlandı.

Tedavi günleri emetojenik potansiyellerine göre sınıflandırıldığında 4. derece emetojenik grupta %59, 3. derece emetojenik grupta %85, 1-2. derece emetojenik grupta %75 oranında tam yanıt saptandı. Düşük emetojenik potansiyeli olan günlük tedavi rejimlerinin %59'unda kortikosteroid \pm difenhidramin ile verilmesine rağmen, yanıt oranlarının yüksek emetojenik gruba oranla düşük oluşu dikkat çekici idi. Bu grubun yanıt oranını yükselten günler Tablo 6 'da ilk sıralarda izlenmektedir. Burada yer alan vinblastin, vinblastin / bleomisin ve doksorubisin, PVB protokolü veya osteosarkom protokolünde yüksek doz CDDP verilen günlerin ardından geliyordu. CDDP'nin gecikmiş emezise neden olan etkisi, son derece düşük emetik özelliği olan bu ilaçların verildiği günlerde antiemetik yanıt oranını düşürüyordu. Tek ajan olarak etoposid verilen günlerde (PNET III ve CE rejimleri dahilinde) görülen emezis ise büyük oranda öncesindeki günlerde uygulanan karboplatin, ifosfamid, siklofosfamid gibi ajanların emetik etkileri sonucu ortaya çıkıyordu.

Bu çalışmada 22 kemoterapi günü (% 6.4) boyunca verilen difenhidramin, taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusmanın tedavisinde etkin bir ilaç olup, antihistaminik, sedatif, antikolinergik etkileri nedeniyle antiemetik etkinliği artırmak veya metoklopramide bağlı

ekstrapiramidal semptomları önlemek amacıyla çeşitli antiemetik rejimlerde yer almaktadır (71). Bu nedenle yüksek doz sisplatin içeren 6 gün ve bunu izleyerek verilen vinblastin / bleomisin içeren 12 gün boyunca prednizolona ek olarak kullanılan difenhidramin, antiemetik yanıt oranını pozitif yönde etkilemiş olabilir.

Bu çalışmada antiemetik yanıtı pozitif yönde etkileyecek bir diğer faktör, çalışma grubunun %82'sinin daha önce kemoterapi almamış olmasıdır. Daha önceki olumsuz bulantı-kusma deneyimleri, tedavi başarısını düşürmektedir (26). Ancak bu çalışma grubunun %86'sını 10 yaş ve üzerindeki hastalar oluşturmaktadır. Adolesan yaş grubunun bulantı-kusma kontrolünde en çok sorun yaşanan yaş grubu olduğu dikkate alınrsa, bu özellik, antiemetik yanıt oranlarını olumsuz yönde etkilemiş olabilir (3,4,72). Granisetron ile yapılan bir çalışma, adolesanlarda emezis kontrolünün, küçük çocuklara oranla daha zor olduğunu göstermiştir (50).

Antiemetik bir ajanın etkinliğinin ardarda gelen kemoterapi kürleri boyunca devam etmesi önemlidir. Bu çalışmada, 22 hastaya verilen ilk kürlerde tam+major yanıt %73, ikinci kürlerde %77 bulunmuştur. Bu sonuç, antiemetik etkinliğin devamlılığını göstermesi açısından anlamlıdır. Benzer bir değerlendirmenin yapıldığı diğer bir pediatrik çalışmada, yanıt oranları ilk ve ikinci kürler için eşit bulunmuştur (13).

Tropisetronun günlük tek doz kullanımı hem hasta, hem de uygulayan sağlık personeli açısından bir avantaj olarak kabul edilebilir. Tropisetron ve diğer 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, günlük tek doz uygulama şeması bir tercih nedeni olarak belirtilmiştir (51,52,70,73).

Bu çalışmada tropisetrona bağlı ciddi yan etki gözlenmemiştir. Gözlenen iki yan etki hafif diyare ve ağız kuruluğudur. Maliyn hastalığı olan ve tropisetron ile birlikte toksik kemoterapi alan bu çocuklarda, söz edilen yan etkilerin ne oranda tropisetrona bağlanabileceği tartışmalıdır. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalar, tropisetron güvenilir bir yan etki profili olduğunu ve % 0 ile %10 arasında değişen oranlarda yan etki görüldüğünü göstermiştir (8-12).

Kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın tedavisinde kullanılan antiemetik ilaçların etkinlik ve güvenilirliklerinin araştırılması ya da diğer antiemetiklerle etkinliklerinin kıyaslanmasını konu alan çalışmaların büyük çoğunluğunun erişkinlerde yapılmıştır. Erişkinlere ait verilerin, son derece farklı özellikleri olan çocukluk yaş grubuna uyarlanması sakıncalıdır. Benzer çalışmaların çocuklarda yapılmasını sınırlayan bazı faktörler vardır. Çocukluk çağının 0 ile 18 yaş arasında geniş bir dağılımının olması, pediatrik onkolojide izlenen tümör tiplerinin büyük

çeşitlilik göstermesi, yüksek oranda kür beklentisi nedeniyle erişkinlere oranla çok daha yoğun ve karmaşık tedavi protokollerinin uygulanması gibi çeşitli nedenlerle tek bir merkezde, yeterli hasta sayısı ile elde edilmiş homojen veriler toplanması son derece zordur. Çocuklarda 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmaların önemli bir bölümü, yaş grubu ve aldıkları onkolojik tedavi açısından heterojen dağılım gösteren hasta gruplarında yapılmıştır (11,13,44,49). Erişkinlerde bu konuda daha homojen gruplara dayanan çalışmalar mevcuttur ve bunların büyük çoğunluğu çok merkezli çalışmalardır (43,53,55,73).

Sonuç olarak bu çalışmada, tropisetronun çocukluk yaş grubunda akut emezis kontrolünde %64 oranında tam yanıt sağladığı, ancak kürlerin %36'sında ve toplam tedavi günlerinin %28' inde halen emetik atak izlendiği görülmüştür. Tam kontrol sağlanamayan bu grupta, 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile birlikte uygun antiemetik ajan kombinasyonları (deksametazon, sedatifler gibi) önerilebilir. Özellikle gecikmiş emezis riskinin yüksek olduğu şemalarda, kusma riskinin yüksek olduğu günlere antiemetik rejime ek ajanların eklenmesi, buna karşılık emezis riskinin düşük olduğu günler için yeterli kontrol sağlayabilecek daha ucuz ajanların (metoklopramid kombinasyonları gibi) alternatif olarak kullanımı düşünülebilir.

Bu çalışmada, akut emezis kontrolünün başarılı olduğu her kür başına 160 USD harcandığı belirlenmiştir. Bir diğer 5-HT₃ reseptör antagonisti (ondansetron) ile metoklopramidin bedel-etkinlik yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, antiemetik tedavinin başarılı olduğu her hasta için, toplam tedavi maliyetinin sonuçta eşit olduğu, ancak başarısızlık olarak tanımlanan hasta grubunda, metoklopramid alanların ortalama kusma sayılarının daha fazla, yan etkilerin daha sık ve ciddi, diğer medikal ve paramedikal harcamaların daha fazla olduğu görülmüştür (74). Dolayısıyla, söz konusu bu çalışmada 5-HT₃ reseptör antagonisti hastanın yaşam kalitesi açısından daha avantajlı bulunmuştur.

Bu etkin, ancak pahalı ilaçların kullanım endikasyonları, önerilen optimum doz şemaları, tedavi süreleri de hekimden hekime değişkenlik göstermektedir. Ondansetron ile yapılan bir çalışmada, pediatrik hematolog ve onkologların farklı endikasyonlar, farklı tedavi şemaları kullandıkları ve hekimlerin çok küçük bir kısmının emezis kontrolünde objektif kriterler kullandığı ve ilacın fiyatından haberdar olduğu görülmüştür (75). Pediatrik yaş grubunu hedef alan çok merkezli çalışmalar, hem antiemetik ajanların etkinliğini daha objektif olarak değerlendirmemizi sağlayacak verileri sağlama potansiyeli, hem de 5-HT₃ reseptör antagonistleri ve diğer antiemetiklerin rasyonel kullanımı için, ülke gerçeklerine uygun, akılcı antiemetik politikaların temelini oluşturmanın tek yolu olması nedeniyle ivedilikle planlanmalıdır.

9. SONUÇLAR

1. Maliyn hastalık nedeniyle emetojenik kemoterapi alan 22 çocukta, toplam 125 kür kemoterapi boyunca antiemetik profilaksi ajanı olarak kullanılan tropisetron ile akut emezis kontrolünde %64 oranında tam yanıt elde edildi. Tam yanıt + majör yanıt ise % 80 oranında gözlendi. Kürlerin %5'i akut emezis kontrolünde başarısızlık ile sonuçlandı.
2. Çalışma süresince toplam 342 gün emetojenik kemoterapi verildi: 246 gün (%72) tam yanıt, 42 gün (%12) majör yanıt ile sonuçlandı. Tüm günlerin % 5'inde tropisetron ile bulantı-kusma kontrolünde başarı sağlanamadı.
3. Düşük emetojenik potansiyel taşıyan tedavi günlerinde (%75), 3. derece emetojenik kemoterapi günlerinde (%85) ve 4. derece emetojenik potansiyeli olan kemoterapi günlerinde (%59) oranında tam yanıt gözlendi.
4. Tropisetron kullanımı sırasında yan etki olarak iki kürde (%1.6) hafif seyirli diyare, üç kürde (%2.4) ağız kuruluğu görüldü. Bunların haricinde herhangi bir yan etki gözlenmedi.
5. Bu çalışma süresince toplam 302 ampul ve 316 kapsül tropisetron kullanıldı. Toplam antiemetik ilaç gideri 12950 USD olarak hesaplandı. Başarılı her kür için tropisetron maliyeti 162 USD idi.

10. KAYNAKLAR

1. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, Tattersall MH. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983 19 (2): 203-208.
2. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, Abeloff MD. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU(CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (8): 1601-1604
3. Dolgin MJ, Katz ER, Doctors SR, Siegel SE. Caregivers' perception of medical compliance in adolescents with cancer. *J Adolesc Health Care* 1986; 7 (1): 22-27.
4. Dolgin MJ, Katz ER, McGinty K, Siegel SE. Anticipatory vomiting in pediatric cancer patients. *Pediatrics* 1985; 75 (3): 547-552.
5. Celeste ML, Bernard B, Fields SM. Incidence and duration of chemotherapy - induced nausea and vomiting in the outpatient oncology population. *J Clin Oncol* 1989; 7 (8): 1142-1149.
6. Richardson BP, Engel G, Donatsch P, Stadler PA. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature* 1985; 316: 126-131.
7. Leibundgut U, Lancranjan I. First results with ICS 205-930 (5-HT₃ receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1987; 23: 1198.
8. Suarez A, Stettler ER, Rey E, Pons G, Chateauneuf CS, Bruijn KM, Olive G, Lemerle J. Safety, tolerability, efficacy and plasma concentration at five dose levels to children receiving cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30 (10): 1436-1441.
9. Hachimi-Idrissi, Schepper J, Maurus R, Otten J. Prevention of emesis by ICS 205-930 in children receiving cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29A(6): 854-856,
10. Gershanovich M, Kolygin B, Pirgach N. Tropisetron in the control of nausea and vomiting induced by combined cancer chemotherapy in children. *Ann Oncol* 1993; 4 (Suppl 3): 35-37.
11. Cefalo G, Rottoli L, Armiraglio A, Pagan MG. Tropisetron (ICS 205-930) in pediatric oncology: First results in patients refractory to antiemetic metoclopramide- based treatments. *Am J Ped Hematol Oncol* 1994; 16(3): 242-245.
12. Berberoğlu S. Prevention of emesis by tropisetron in children receiving combined chemotherapy with cisplatin. *Ped Hematol Oncol* 1995; 12: 479-483.

13. Benoit Y, Hulstaert F, Vermylen C, Sariban E, Hoyoux C, Uyttebroeck A, Otten J, Laureys G, De Karpel I, Nortier D, Ritter L, De Katser P. Tropisetron in the prevention of nausea and vomiting in 131 children receiving cytotoxic chemotherapy. *Med Ped Oncol* 1995; 25: 457-462.
14. Sallan SE, Billet AI. Management of nausea and vomiting. In: *Principles and Practise of Pediatric Oncology*, third edition. Pizzo PA, Poplack DG (Eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp: 1201-1208.
15. Kris MG, Pizzo B. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: *Cancer Medicine*, fourth edition. Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR (Eds). Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, pp: 3111-3116.
16. Hawthorn J, Tiffany Randomized, Prichard P, Darley M, Redmond K, Webb P, Lawson N, Chadwick G. The management of nausea and vomiting induced by chemotherapy and radiotherapy. Glaxo Holding Plc. 1991.
17. Smith SD, Rosen D, Trueworthy RC, Lowman JT. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer* 1979; 43 (1): 169-173.
18. Killpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB. Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature* 1987; 330; 746-748.
19. Fozard JR, Mobarok A. Blockade of neuronal tryptamine receptors by metoclopramide. *Eur J Pharmacol* 1978; 49(1): 109-112.
20. Miner WD, Sanger GJ. Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J Pharmacol* 1986; 88(3): 497-499.
21. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990; 322: 810-816.
22. Andrews PLR, Bhandari P. The 5-Hydroxytryptamine receptor antagonist antagonists as antiemetics: Preclinical evaluation and mechanism of action. *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 1): S11-S16.
23. Higgins GA, Killpatrick GJ, Bunce KT. 5-HT₃ receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 247.
24. Barnes JM, Barnes NM, Costal B. Identification and distribution of 5-HT₃ recognition sites within the human brainstem. *Neurosci Lett* 1990; 111: 80.

25. Aapro MS. Treatment of cancer therapy related emesis. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S. (Eds) Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Second edition, Scientific Communication International Ltd, 1993; 488-492.
26. Nerenz DR, Leventhal H, Easterling DV, Love RR. Anxiety and drug taste as predictors of anticipatory nausea in cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4 (2) : 224-233.
27. Morrow GR. The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 1985; 55 : 2766-2770.
28. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, O'Connell JP, Wertheim MS, Kelsen DP. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3 (10) : 1379-1384.
29. The Italian Group for Antiemetic Research. Cisplatin-induced delayed emesis: Pattern and prognostic factors during three subsequent cycles. *Annals of Oncology* 1994; 5 : 585-589.
30. The Italian Group for Antiemetic Research. Delayed emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy: Do we need to treat all patients? *Annals of Oncology* 1997; 8 : 561-567.
31. Tonato M, Aapro M, Andrews P, Boyce MJ, Del Favero A, Gandara D, Gralla RJ, Grunberg S, Joss R, Kris MG, Martin M, Rolia F. Supportive therapy: Challenges for the '90s-perspectives in antiemetic therapy. *Eur J Cancer* 1993; 29A (1) : 42-51.
32. Grunberg SM. Potential for combination therapy with the new antiserotonergic agents. *Eur J Cancer* 1993; 29A (1) : 39-41.
33. Roila F, Tonato M, Basurto Cisplatin, Bracarda S, Sassi M, Lupattelli M, Picciafuoco M, Ballotori E, Del Favero A. Ondansetron. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 1): 16-21.
34. Cunningham D, Pople A, Ford HT, Hawthorn J, Gazet JC, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *The Lancet* 1987; June 27 : 1461-1462.
35. Cubeeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor, Finn AL. Antagonism of serotonin S₃ receptors with ondansetron prevents nausea and emesis induced by cyclophosphamide-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 1990; 8 (10): 1721-1727.
36. Einhorn LH, Nagy C, Werner K, Finn AL. Ondansetron : A new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8 (4): 731-735.
37. Khojasteh A, Sartiano G, Tapazoglou E, Lester E, Gandara D, Bernard S, Finn A. Ondansetron for the prevention of emesis induced by high-dose cisplatin. *Cancer* 1999; 66: 1101-1105.

38. Olgun N, İrken G, Türkmen M, Sarılioğlu F, Anal Ö, Kurul S, Çevik N. Antiemetic efficacy of 5-HT₃ antagonist ondansetron in cancer treatment. *Medical Journal of Ege University* 1995; 5 (1-2): 25-28.
39. Carden PA, Mitchell SL, Waters KD, Tiedemann K, Ekert H. Prevention of cyclophosphamide/cytarabine - induced emesis with ondansetron in children with leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8 (9): 1531-1535.
40. Stevens RF. The role of ondansetron in pediatric patients: A review of three studies. *Eur J Cancer* 1991; 27 (1): 20-22
41. Gandara DR, Harvey WH, Monaghan GG, Perez EA, Hesketh PJ. Delayed emesis following high-dose cisplatin : A double-blind randomized comparative trial of ondansetron (GR 38032F) versus placebo. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 1): 35-38.
42. Navari RM, Madajewicz S, Anderson N, Tchekmedyian NS, Whaley W, Garewal H, Beck TM, Chang AY, Greenberg P, Caldwell KJ, Huffman DH, Gould JR, Carron G, Ossi M, Anderson EM. Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed emesis: A large, multicenter, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. *J Clin Oncol* 1995; 13 (9): 2408-2416.
43. Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, Amadori D, Bella MA, Gramazio V, Donati D, Ballatori E, Del Favero A. Prevention of cisplatin-induced emesis: A double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991; 9(4): 675-678
44. Alvarez O, Freeman A, Bedros A, Call SK, Volsch J, Kalbermatter O, Halverson J, Convy L, Cook L, Mick K, Zimmerman G. Randomized double-blind crossover ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *Am J Hematol Oncol* 1995; 17 (2): 145-150.
45. Joss RA, Dott CS. Clinical studies with granisetron, a new selective 5-HT₃ receptor antagonist for the treatment of cancer chemotherapy - induced emesis. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 1): 22-29.
46. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1-5.

47. The Italian Group for Antiemetic Research. Persistence of efficacy of three antiemetic regimens and prognostic factors in patients undergoing moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13 (9): 2417-2426.
48. Heron Jf, Goedhals L, Jordaan JP, Cunnigham J, Cedar E. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone : A double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin - induced emesis. *Ann Oncol* 1994; 5: 579-584.
49. Craft AW, Price L, Eden OB, Shaw P, Campbell Randomized, Pierce DM, Murdock Randomized, Upward J. Granisetron as antiemetic therapy in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25 (1): 28-32.
50. Hahlen K, Quintana E, Pinkerton Randomized, Cedar E. A randomized comparison of intravenously administered granisetron versus chlorpromazine plus dexamethasone in the prevention of ifosfamide - induced emesis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 309-313.
51. Kris MG, Tyson LB. Tropisetron (ICS 205-930) : A selective 5-Hydroxytryptamine antagonist. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 1): 30-32.
52. Marty M, Kleisbauer JP, Fouernel P, Vergnenegre A, Carles P, Loria-Kanza Y, Simonetta C, Bruijn KM. Is Navoban ® (tropisetron) as effective as Zofran ® (ondansetron) in cisplatin - induced emesis ? *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6 (Suppl 1): 15-21.
53. Sorbe BG, Högberg T, Glimelius B, Schmidt M, Wernstedt L, Hansen O, Sörensen BT, Raisanen I, Oosterom AT, Bruijn KM. A randomized, multicenter study comparing the efficacy and tolerability of tropisetron, a new selective 5-HT₃ receptor antagonist, with a metoclopramide-containing antiemetic cocktail in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Cancer* 1994; 73: 445-454.
54. Anderson H, Thatcher N, Howell A, Logan K, Sage T, Bruijn KM. Tropisetron compared with a metoclopramide-based regimen in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Cancer* 1994;30A (5): 610-615.
55. Sorbe BG, Högberg T, Himmelmann A, Schmidt M, Raisanen I, Stockmeyer M, Bruijn KM. Efficacy and tolerability of tropisetron in comparison with a combination of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin - containing chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A (5): 629-634.
56. Hulstaert F, Van Belle S, Bleiberg H, Canon JL, Dewitte M, Buyse M, De Keyser P, Westelinck KJ. Optimal combination therapy with tropisetron in 445 patients with

- incomplete control of chemotherapy -induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2439-2446.
57. Van Belle SJP, Cocquyt VFJ, Bleiberg H, Canon JL, Buyse M, Hulstaert F, Dewitte M, De Keyser P, Westelinck KJ. Optimal combination therapy with Navoban® (tropisetron) in patients with incomplete control of chemotherapy -induced nausea and vomiting. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6 (Suppl 1): 22-30.
58. Van Belle SJP, Stamatakis L, Bleiberg H, Cocquyt VFJ, Bruijn KM & JM. Dose-finding study of tropisetron in cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1994; 5: 821-825.
59. Sarılioğlu F, Akyol H, Büyükpamukçu M, Akyüz Cisplatin, Çevik N. High dose metoclopramide and dexamethasone for prevention of cisplatin-induced emesis in pediatric patients. Proceedings of the 15 th. International Congress of Chemotherapy. İstanbul, Turkey, July 19-24, 1987: 266-268.
60. Terrin BN, McWilliams NB, Maurer HM. Side effects of metoclopramide as an antiemetic in childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr* 1984; 104: 138-140.
61. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirincione Cisplatin, Groshen S. Controlling delayed vomiting: Double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7 (1): 108-114.
62. Basurto C, Roila F, Bracarda S, Tonato M, Ballatori E, Del Favero A. A double-blind trial comparing antiemetic efficacy and toxicity of metoclopramide versus methylprednisolone versus domperidone in patients receiving doxorubicine chemotherapy alone or in combination with other antineoplastic agents. *Am J Clin Oncol* 1988; 11 (5): 594-596.
63. Roila F, Basurto C, Minotti V, Ballatori E, Tonato M, Del Favero A. Methylprednisolone versus metoclopramide for prevention of nausea and vomiting in breast cancer patients treated with intravenous cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil: A double-blind randomized study. *Oncology* 1988; 45 (5): 346-349.
64. Roila F, Tonato M, Basurto C, Picciafuoco M, Bracarda S, Donati D, Malacarne P, Monici L, Di Costanzo F, Patoia L, Ballatori E, Tognoni G, Del Favero A. Protection from nausea and vomiting in cisplatin - treated patients: High-dose metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide combined with dexamethasone

- and diphenhydramine: A study of the Italian Oncology Group For Clinical Reseach. *J Clin Oncol* 1989; 7 (11) : 1693-1700.
- 65.Akyol H, Sarialioğlu F, Büyükpamukçu M, Çevik N. Çocuklarda kemoterapiye bağlı kusmalarda trimetobenzamid ve klorpromazin tedavi sonuçlarının karşılaştırılması. 6. Ulusal Kanser Bkirdirileri Kitabı 25-30 Nisan 1985, İstanbul, Cilt 2: 408-414.
- 66.Marshall G, Kerr S, Vowels M, O’Gorman-Hughes D, White L. Antiemetic therapy for chemotherapy-induced vomiting: Metoclopramide, benztropine, dexamethasone, and lorazepam regimen compared with chlorpromazine alone. *J Pediatr* 1989; 115: 156-160.
- 67.Bleiberg H, Van Belle S, Paridaens Randomized, De Wasch G, Dirix LY, Tjean M. Compassionate use of tropisetron in patients at high risk of severe emesis. *Ann Oncol* 1993; 4 (Suppl 3): 43-45.
- 68.Bruijn KM. The development of tropisetron in its clinical perspective. *Ann Oncol* 1993; 4 (Suppl 3): 19-23.
- 69.Schmidt M, Sorbe B, Högberg T, Himmelmann A, Raisanen I, Stockmeyer M, Bruijn KM. Efficacy and tolerability of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Ann Oncol* 1993; 4 (Suppl 3): 31-34.
- 70.Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, Flander MK, Teerenhovi L. 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy -a randomized study. *Eur J Cancer* 1993; 29A (12): 1669-1672.
- 71.Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB, Groshen S. Antiemetic control and prevention of side effects of anti-cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide plus dexamethasone. A double-blind, randomized trial. *Cancer* 1987; 60: 2816-2822.
- 72.Zeltzer L, LeBaron S, Zeltzer PM. The effectiveness of behavioral intervention for reduction of nausea and vomiting in children and adolescents receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 1984; 2 (6): 683-690.
- 73.Noble A, Bremer K, Goethals L, Cupissol D, Dilly SG. A double-blind, randomized, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: Assesment of efficacy, safety and patient preference. *Eur J Cancer* 1994; 30A (8): 1083-1088.
- 74.Cunningham D, Gore M, Davidson N, Miocevich M, Manchanda M, Wells N. The real cost of emesis-an economic analysis of ondansetron vs. metoclopramide in controlling

emesis in patients receiving chemotherapy for cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A (3): 303-306.

75. Ninane J, Özkaynak MF, Kurtin P, Siegel SE. Variation in the use of ondansetron as an antiemetic drug in children treated with chemotherapy. *Med Ped Oncol* 1995; 25 : 33-37.



KEMOTERAPİDE AKUT VE SUBAKUT TOKSİTENİN DERECELENDİRİLMESİ

	0 DERECE	1. DERECE	2. DERECE	3. DERECE	4. DERECE
HEMATOLOJİK (erişkin)					
Hemoglobin (g/100 ml)	≥ 11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Lökosit 1000/cmm	≥ 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granülosit 1000/cmm	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Trombosit 1000/cmm	≥ 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Kanama	yok	peteşi	hafif kan kaybı	aşık kan kaybı	tehlikeli kanama
GASTROİNTESTİNAL					
Bilirubin	≤ 1.25 × N*	1.26 - 2.5 × N	2.6 - 5 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
SGOT/SGPT	≤ 1.25 × N	1.26 - 2.5 × N	2.6 - 5 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
Alkalen fosfataz	≤ 1.25 × N	1.26 - 2.5 × N	2.6 - 5 × N	5.1 - 10 × N	> 10 × N
Ağız	yok	yanma/eritem	eritem, ülserler solid gıdaları alabilir	ülserler, sadece sıvı gıda alabilir	ağızdan gıda alamaz
Bulantı/kusma	yok	kusma	geçici bulantı	tedavi gerektiren kusma	kontrol edilemeyen kusma
Diyare	yok	geçici < 2 gün	tahammül edilebilir fakat > 2 gün	tahammül edilemez, tedavi gerektirir.	hemorajik dehidratasyon
BÖBREK, MESANE					
BUN	≤ 1.25 × N	1.26 × 2.5 × N	2.6 - 5 × N	5 - 10 × N	> 10 × N
Kreatinin	≤ 1.25 × N	1.26 - 2.5 × N	2.6 - 5 × N	5 - 10 × N	> 10 × N
Proteinüri	yok	1+, 0.3 g/100 ml	2-3+, 0.3-1.0 g/100 ml	4+, > 1.0 g/100 ml	nefrotik sendrom
Hematüri	yok	mikroskopik	aşık	aşık	obstrüktif üropati
AKCİĞER					
	yok	hafif belirtiler	efor dispnesi	dinlenmede dispne	tam yatak istirahati gerekir.
ATEŞ-İLAÇ					
	yok	ateş < 38°C	ateş 38°C - 40°C	ateş > 40°C	hipotansiyon ve ateş
ALLERJİK					
	yok	ödem	parenteral tedavi gerektirmeyen bronkospazm	parenteral tedavi gerektiren bronkospazm	anafilaksi
DERİ					
	yok	eritem	kuru deskuamasyon, vesikül, kaşıntı	yaş deskuamasyon, ülserasyon	eksfoliyatif dermatit, cerrahi girişim gerektiren nekroz
SAÇ					
	yok	hafif saç dökülmesi	orta derecede bölgesel alopesi	reversibil tam alopesi	kalıcı alopesi
ENFEKSİYON (özel bölge)					
	yok	hafif enfeksiyon	orta dereceli enfeksiyon	ağır enfeksiyon	hipotansiyon görülen ağır enfeksiyon
KALB					
Ritm	yok	sinüzal taşikardi (dinlenmede > 110)	unifokal PVC atrial aritmi	multifokal PVC	ventriküler taşikardi
Fonksiyon	yok	asemptomatik anormal kalp bulguları var	tedavi gerektirmeyen, asemptomatik, geçici fonksiyon bozukluğu	tedaviye yanıt veren septomatik fonksiyon bozukluğu	tedaviye cevap vermeyen septomatik fonksiyon bozukluğu
Perikardit	yok	septomatsız effüzyon	septomatik, ponksiyon gerektirmez	ponksiyon gerektiren kalb tamponadı	cerrahi girişim gerektiren kalb tamponadı
NÖROTOKSİSİTE					
Bilinç	açık	geçici laterji	gündüz saatlerinin % 50'sinden az uyku hali	gündüz saatlerinin % 50'sinden fazla uyku hali	koma
Periferik	yok	parestezi ve/veya derin tendon reflekslerinde azalma	şiddetli parestezi ve/veya hafif kuvvet kaybı	çok ağır parestezi ve/veya ağır motor kayıp	paralizi
Konstipasyon †	yok	hafif	orta	karın şişliği	karın şişliği ve kusma
AĞRI*					
	yok	hafif	orta	ağır	devamlı

N = Normalin üst sınırı

Narkotiklere bağlı konstipasyon hariç

Sadece tedaviye bağlı ağrılar içerir (hastalıkla ilgili ağrılar hariç).

Hastanın tolerans seviyesine bağlı olarak derecelendirmede narkotiklere yanıt yararı olabilir.

Ek 2. Hastalara ait özellikler

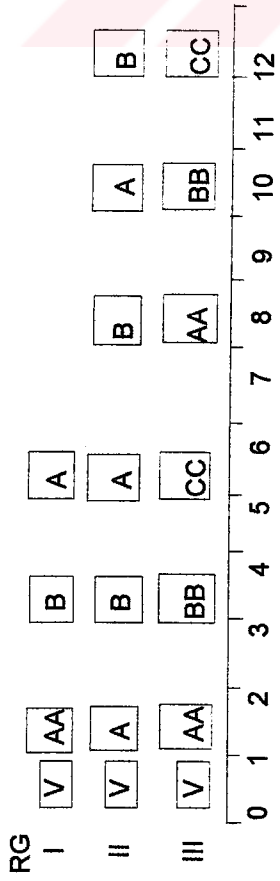
Hasta no.	Yaş / Cins	Tanı	Kemoterapi protokolü	Kür süresi	Emetik derece	Toplam kür	Ks / Dph	1.gün tam yanıt
1 / VD	3 / E	Hodgkin H.	ABVD	1	4	6	-/-	5
2 / SG	6 / E	Hodgkin H.	COPP	1	3	2	+/-	2
3 / BD	8 / E	Hodgkin H.	ABVD	1	4	6	-/-	4
4 / BT	6 / K	RMS	VAI	5	4	3	-/-	2
5 / GG	10 / K	Hodgkin H.	ABVD	1	4	3	-/-	0
			MOPP	1	3	3	+/-	1
6 / ZS	11 / K	NHL	NHL-BFM 90	5	4	6	+/-	6
7 / AA	11 / E	Ewing sarkomu	CEV	3	3	4	-/-	4
8 / BA	12 / K	Ewing sarkomu	EICESS-92	3	4	2	-/-	1
9 / BY	13 / E	NHL / relaps	CEV	3	3	6	-/-	6
10 / ST	13 / K	NHL / relaps	ALL-BFM Rez. 90	6	4	2	+/-	2
			ICE	3	4	2	-/-	1
11 / SG	14 / E	MMT	ICE	3	4	6	-/-	4
			VAC	1	4	5	-/-	5
12 / MT	14 / K	Ewing sarkomu	EICESS-92	3	1	4	-/-	0
			ICE	3	8	4	-/-	8
13 / EÖ	14 / K	GHT	PVB	3	4	6	+++	1
14 / EÇ	14 / K	MMT	ICE	3	4	3	-/-	3
			VAC	1	4	3	-/-	2
15 / DB	15 / K	SSS tümörü	PNET III	3	4	4	-/-	0
16 / İA	15 / E	RMS	EICESS-92	3	4	4	-/-	0
17 / İS	16 / E	Osteosarkom	Osteosarkom	2	4	6	-/-	1
18 / MK	16 / E	SSS tümörü	ICE	3	4	3	-/-	0
			CE	3	3	5	-/-	5
19 / MS	16 / E	Osteosarkom	CCSG 94 7921	1	3	2	-/-	1
20 / SGK	16 / K	Ewing sarkomu	EICESS-92	3	4	4	-/-	1
			ICE	3	4	7	-/-	7
			Paklitaksel-CDDP	6	3	4	+++	4
21 / EB	17 / K	Osteosarkom	Osteosarkom	2	4	3	-/-	0
22 / ÖŞ	18 / E	Osteosarkom	CCSG 94 7921	1-5	4	7	-/-	4

Ek 3. Kemoterapi kürlerine ilişkin ayrıntılar

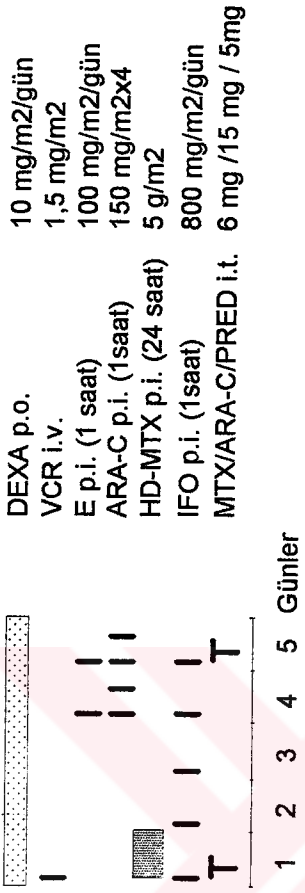
Rejim	Tümör tipleri	Kombinasyonun emetik derecesi	Bir kürün süresi	Toplam kür sayısı	Ks / Dph	CDDP
<u>I. Tek gün rejimleri</u>						
VAC	Yumuşak doku sarkomu	4	1	8	-	-
ABVD	Hodgkin hastalığı	4	1	15	-	-
MOPP	Hodgkin hastalığı	3	1	3	Ks (po) Pred	-
COPP	Hodgkin hastalığı	3	1	2	Ks (po) Pred	-
<u>II. Çoklu-gün rejimler (her kürde aynı ajanlar)</u>						
ICE	Rezistan tümörler	4	3	29	-	-
CEV / CE	Rezistan tümörler	4	3	15	-	-
VAI	Yumuşak doku sarkomu	4	5	3	-	-
CDDP+Paklitaksel	Rezistan tümörler	4	6	4	Ks (Pred)+Dph	+
PVB	Germ hücreli tümörler	4	3	6	Ks (Pred)+Dph	+
<u>III. Çoklu-gün rejimler (izleyen kürlerde farklı ajanlar)</u>						
NHL-BFM 90-B	Hücreli NHL	3 - 4	5	6	Ks (Dexa)	-
ALL-Rezidive BFM	NHL (relaps)	4	6	2	Ks (Dexa)	-
PNET III	Medilloblastom	3	3	3	-	-
EICES 92	Yumuşak doku sarkomu	4	3	11	-	-
CCG 94-7921	Osteosarkom	3 - 4	1 - 5	9	-	+
Osteosarkom protokol	Osteosarkom	4	2	9	-	+

NHL - BFM 90 B hücreli lenfoma protokolü blokları

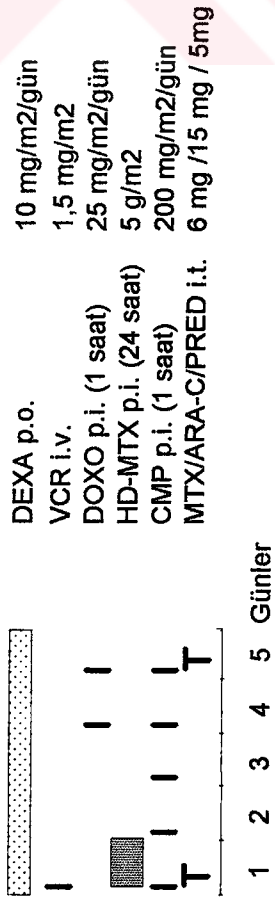
NHL - BFM 90 Ana şeması



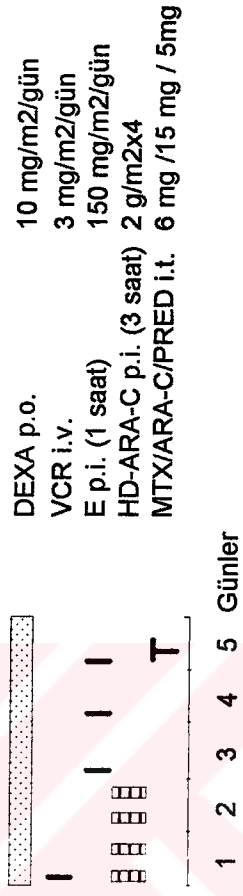
NHL - BFM 90 (B hücreli) : Blok AA

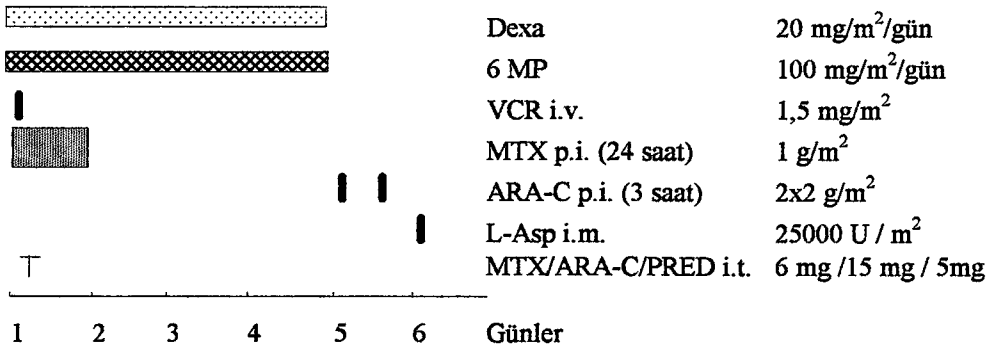
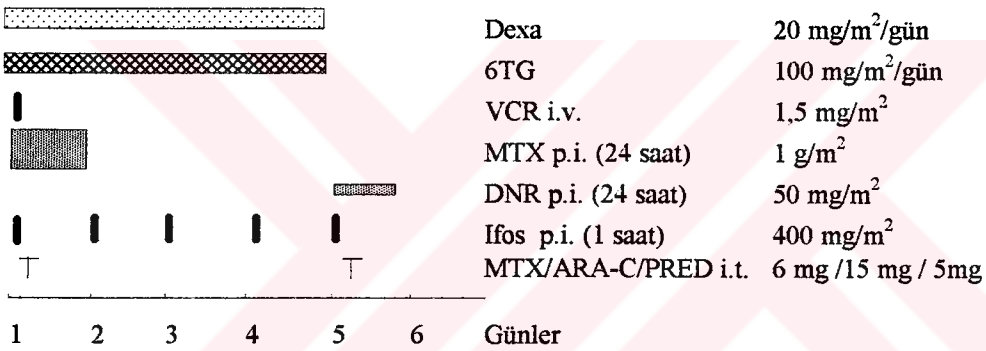
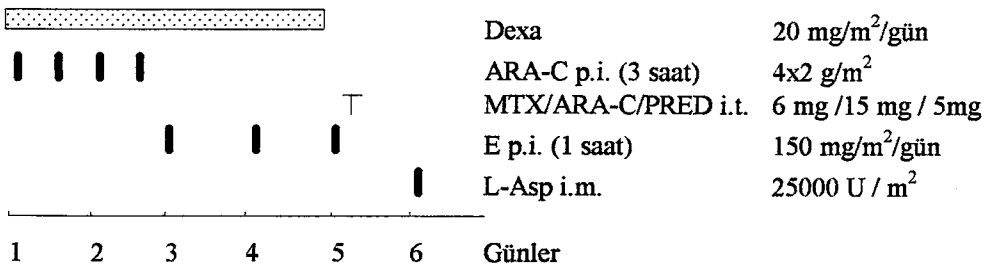


NHL - BFM 90 (B hücreli) : Blok BB

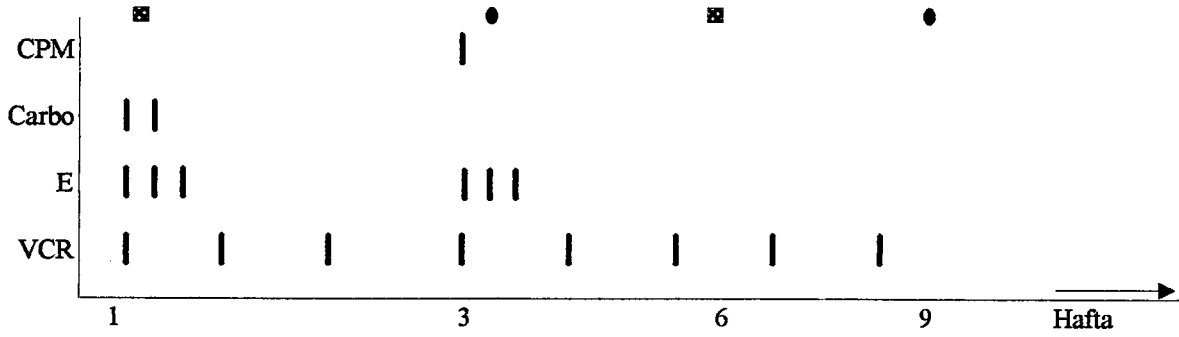


NHL - BFM 90 (B hücreli) : Blok CC



ALL - Rezidive BFM 90 Kemoterapi protokolü**ALL - Rezidive BFM 90 Blok R1-M****ALL - Rezidive BFM 90 Blok R2-M****ALL - Rezidive BFM 90 Blok R2-M**

PNET III STUDY (UKCCSG 9102)



VCR : 1.5 mg/m² 1,7,14,21,28,35,42,49,56,63. gün

Carbo : 500 mg/m² 1&2, 42&43. gün

E : 100 mg/m² 1,2,3; 21,22,23; 42,43,44; 63,64,65. gün

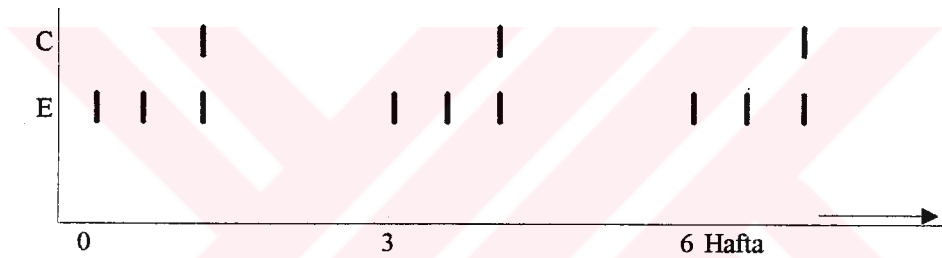
CPM : 1500 mg/m² 21,63. gün (MESNA ile)

Karboplatin içeren kemoterapi protokolleri

CEV

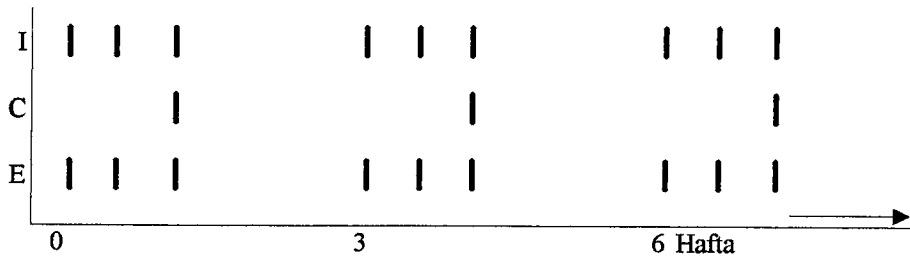


CE*



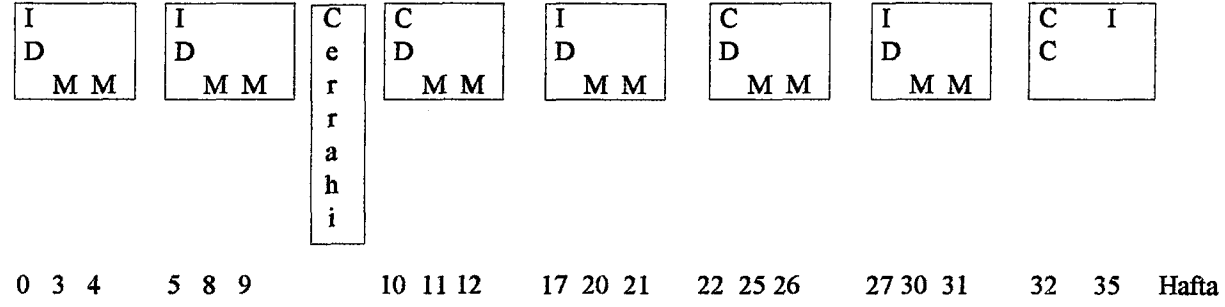
* Ifosfamid verilemeyen kürlerde kullanılmıştır.

ICE



- I : Ifosfamid 1.5 g/m^2 1-3. günler
- C: Karboplatin 500 mg/m^2 3. gün (CEV' de 1. gün)
- E: Etoposid 100 mg/m^2 1-3. günler
- V: Vinkristin 1.5 mg/m^2 1. gün

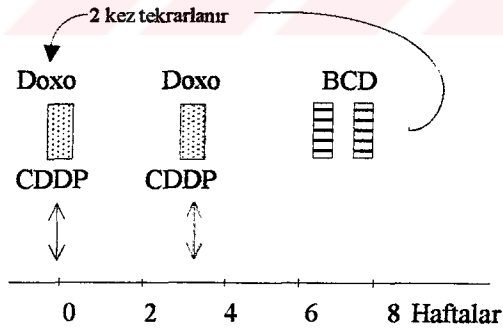
CCG-7921 Osteosarkom protokolü
POG-9351



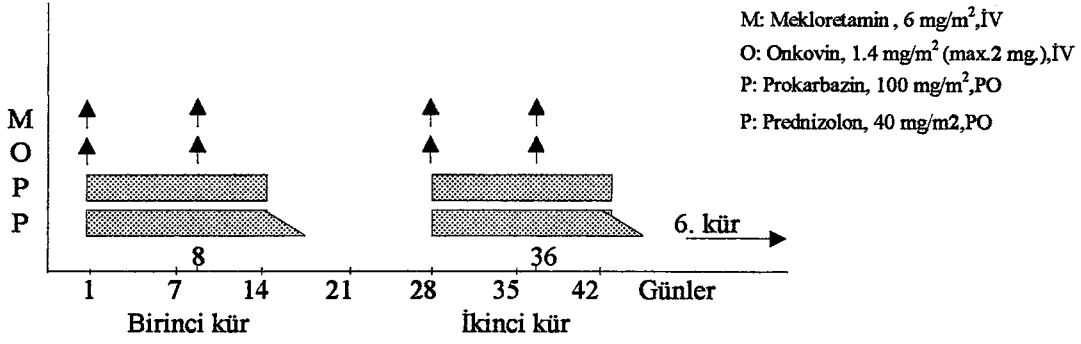
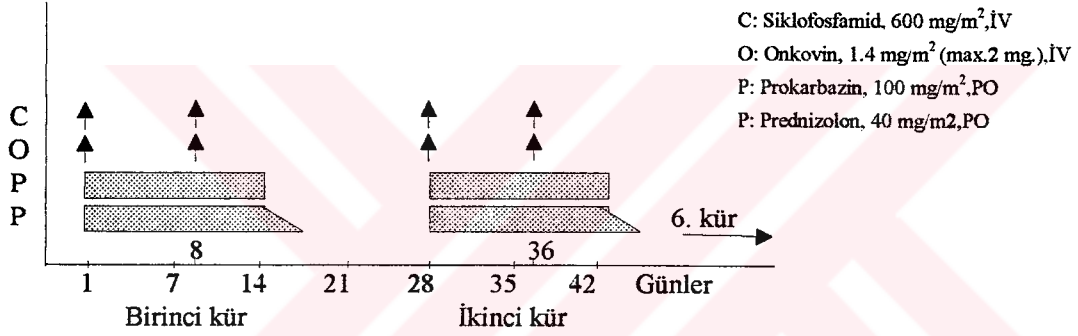
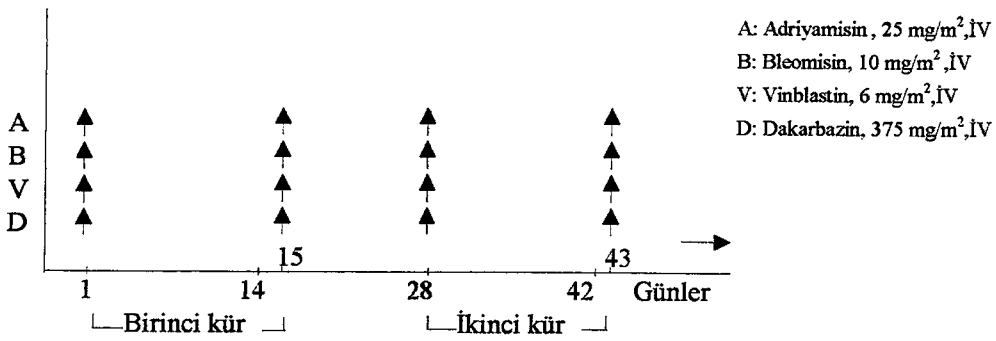
I :İfosfamid 1.8 gr/m² 0-4. günler
D :Doksorubisin 20 mg/m² 0-2 günler
M :Metotreksat 12 g/m²
C :Sisplatin 120 mg/m²

Osteosarkom HDMTX protokolü (Cerrahi sonrası idame)

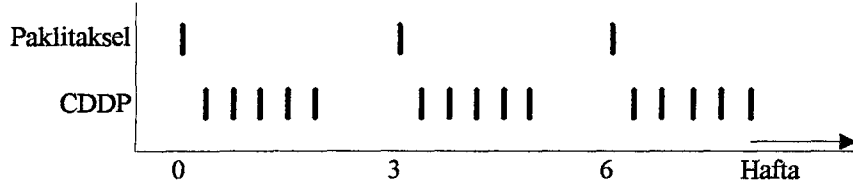
C
e
r
r
a
h
i



Doxo: Doksorubisin, 30mg/m²,İV
CDDP: Sisplatin, 120mg/m²,İV İnfüzyon
BCD: Bleomisin, 15mg/m²,İV
Siklofosfamid, 600mg/m²,İV
Aktinomisin-D, 600mg/m²,İV

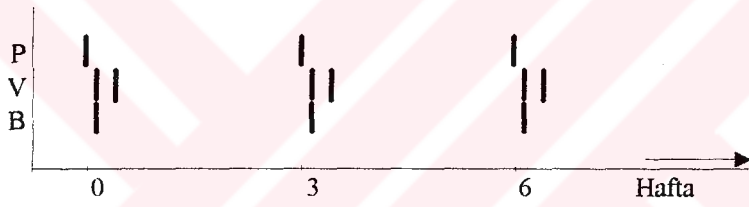
MOPP Tedavi Protokolu**COPP Tedavi Protokolu****ABVD Tedavi Protokolu**

Paklitaksel-CDDP Kemoterapi protokolü

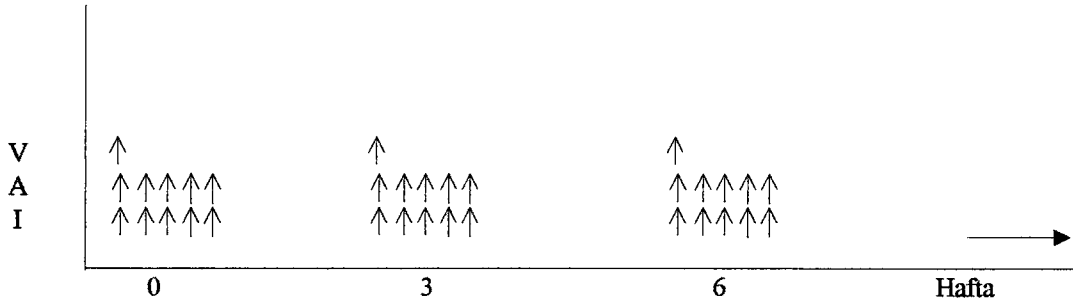


Paklitaksel :135 mg/m² 1.gün
CDDP : 20 mg/m² 2-6. gün

PVB Tedavi Protokolü



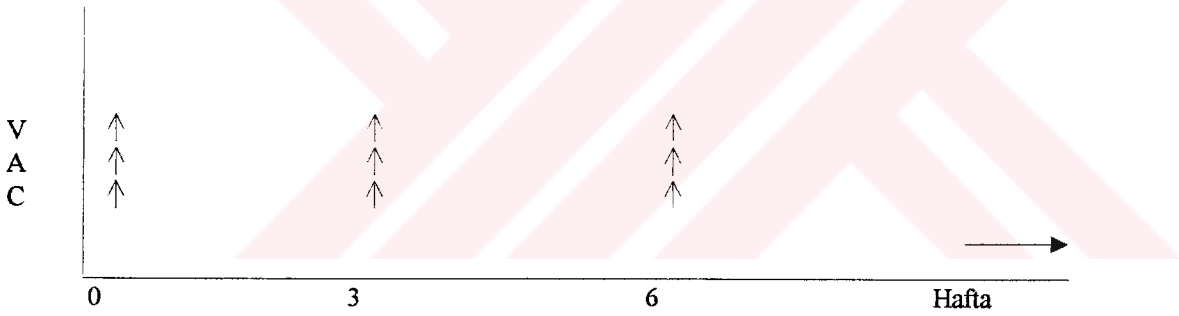
P: Sisplatin, 120 mg/m²,İV, 1. gün
V: Vinblastin, 6 mg/m²,İV , 2 ve 3. gün
B: Bleomisin, 10 mg/m²,İV, 2. gün

VAI

V: Vinkristin 1mg/m² i.v. 1.gün

A: Aktinomisin D 0.015 mg/m² i.v 1-5. günler

I: İfosfamid 1800 mg/m² i.v 1-5. günler

VAC Tedavi Protokolü

V: Vinkristin 1.5 mg/m² i.v. 1.gün

A: Adriyamisin 60 mg/m² i.v. 1.gün

C: Siklofosfamid 600 mg/m² i.v. 1.gün

EICESS 92 Kemoterapi protokolü

(EVAIA)

Etoposid, 1-3. günler 150 mg/m ² /gün (p.i. 1saat)			
Vinkristin, 1. gün 1.5 mg/m ² (puşe)			
Adriyamin, 1-3. günler 20 mg/m ² /gün (p.i. 4saat)			
Ifosfamid, 1-3. günler 2000 mg/m ² (p.i. 1saat)			
Mesna, 1-3. günler 2000 mg/m ² (p.i. 2+saat) (Başlangıç dozu: + %30)			
Aktinomisin-D, 1-3. günler 0.5 mg/m ² (puşe)			
	1	4	7 Hafta