

KEMOTERAPİ YAN ETKİLERİNİN GİDERİLMESİNDE
BAŞARILI BİR KOMBİNASYON

ZÜLFİKAR, B., GEDİKOĞLU, G.,

ÖZET: Kemoterapötiklere bağlı toksisitenin ön sıradını bulantı, kusma, hipersensitivite reaksiyonları ve bunlara bağlı olarak gelişen sorunlar alır. Çözümünde bu amaçla birçok ilaç kullanılmasına rağmen, çocukluk çağında kullanılacak ilaçların dozları, doz aralıkları ve ideal kombinasyon üzerinde henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Çalışmamızda 29'ü lösemi olan 39 hemato-onkolojik hastada 67 kemoterapi uygulamasında tedaviden 15 dakika evvel 1,5 saat sonra olmak üzere metoklopramid 1mg/kg/doz, difenhidramin 3mg/kg/doz, dexametazon 0.5mg/kg/doz'dan oluşan MDD kombinasyonu, 14 uygulamada ise plasebo kullanıldı. MDD kombinasyonu ile %65.7 oranında, plasebo ile %35.8 oranında başarı sağlandı. %63.5 uygulamada sedasyon görüldü. MDD kombinasyonu ile başarılı sonuç intravenöz immünglobulin (%100), adriamisin-daunomisin (%71.4) ve cis-platin (3/4) uygulamalarında alındı. MDD kombinasyonu özellikle, çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapötiklerin neden olduğu istenmeyen yan etkilerin giderilmesinde etkin, güvenilir, kullanımı basit, koruyucu bir bileşimdir.

ABSTRACT: A succesful combination in chemotherapy-induced side effects; metoclopramide, diphenhydramine, and dexamethasone.: The primary toxicities of chemotherapeutic agents are nausea, vomiting, hypersensitivity reactions and problems related to these symptoms. Various drugs have been used to vercome these symptoms but controversies exist on the dosage, timing and ideal combinations of different drugs. A combination of metoclopramid 1mg/kg/dose, diphenhydramine 3mg/kg/dose and dexamethasone 0.5mg/kg/dose (MDD) was administered prior to 15 minutes and after 1.5 hours of 67 chemotherapeutic interventions in 39 hemato-oncologic patients, 29 of whom had leukemia. Placebo was administered in 14 cases. MDD combination was succesful in 65.7% of cases where as the success rate of placebo was only 35.8%. Sixty-nine of cases were sedated. The most successful results obtained by MDD were during the administration of intravenous immunglobulin (100%), adriamycin-daunomycin (71.4%) and cis-platinum (3/4). MDD is an effective, safe, easy touse and protective combination for the prevention of chemotherapy-induced

Prof.Dr.Gündüz GEDİKOĞLU, Uzm.Dr.Bülent ZÜLFİKAR, İstanbul Tıp Fak.
Onkoloji Araştırma-Uygulama Merkezi Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı,
Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

side effects in childhood cancers.

Anahtar sözcükleri: Kemoterapi yan etkileri, Metoklopramid, Difenhidramin, Deksametazon

Key words: Chemotherapy-induced side effects, Metoclopramide, Diphenhydramine, Dexamethasone

GİRİŞ: Son yıllarda kemoterapide kaydedilen gelişmeler, çocukluk çağı hemato-onkolojik hastalıklarında başarının yükselmesini sağlarken, kemoterapi toksisitesi sorununu da ön plana çıkarmıştır. Kemoterapötiklere bağlı toksisitenin ön sırasını; bulantı, kusma, hipersensitivite reaksiyonları ve bunlara bağlı metabolik bozukluklar alır, bu arada gelişen özofagus yırtılmaları, malnütrisyon, patolojik kırıklar ve hastanın sonraki tedavileri reddetmesi de önemlidir(1-6). Hipersensitivite reaksiyonlarının başında; respiratuar distres, bronkospazm, hipopnöti, anksiyete ve deri reaksiyonları gelir (9-11). Tedavide uzun süre kullanılan kemoterapötiklerin karşı hastalarda oluşan olumsuz psikolojik tepkiler klinik tabloyu ağırlaştırır(8-12). Kemoterapötiklere bağlı toksisitenin ortaya çıkışını, şiddetini ve supportif tedaviye cevabı etkileyen faktörler; yaş, cinsiyet, primer hastalık, klinik durum, kemoterapötiklerin verilmiş yolu ve bunların tek veya kombine kullanılmasıdır(4,8,13).

Kemoterapötiklerin yan etkileri: İlaçların farklı nöro-anatomik bölgeyi etkilemeleri nedeniyle, değişiklik gösterir(5,7,12,14). Görülen bulantı-kusma ve hipersensitivite reaksiyonlarında; metoklopramid, skopolamin, deksametazon, haloperidol, kannabinoit, sekobarbital ve fenotiazinler, farklı etki mekanizmaları nedeniyle ya tek başına, ya da kombine olarak kullanılırlar(1,3,5-10-12-15). Günümüzde daha çok ilaçların kombine kullanımı tercih edilmekle beraber, gerek ilaç cinsi ve dozları gerekse uygulanış şekli açısından henüz ideal kombinasyonun seçilmesinde fikir birliği sağlanamamıştır.

Çalışmamızda muhtelif hemato-onkolojik hastalığı olan olgularda, sitostatik, immünesüpresif, antibiyotiklerin kullanımına bağlı yan etkilerin giderilmesi amacıyla metoklopramid, difenhidramin ve deksametazon kombinasyonunun etkinliği araştırıldı.

GEREK VE YÖNTEM: İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatric Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı'nda Kasım 1990-Şubat 1991 tarihleri arasında tedavileri sürmekte olan 39 hemato-onkolojik hasta çalışmaya alındı. 35 olgu klinikte yatan, 4'ü ise poliklinikten izlenen olguydu. Olguların 25'i erkek, 14'ü kız, yaş ortalamaları 7.5±3.4 (dağılım: 2-15) yaş idi. Hastaların aldığı tedavi sitostatik, immüno-

supresiv ve antibiyotiklerden oluşmaktaydı. Olguların genel özellikleri ve aldıkları kemoterapi Tablo 1'de görülmektedir.

Çiuz olguda 67 kemoterapi uygulamasında koruyucu tedavi yapıldı. Çalışma kontrollü olarak yapıldı. Kontrol grubunda yer alan 9 hastada 14 uygulama değerlendirildi. Tüm uygulamalar doktor denetiminde kemoterapi hemşireleri tarafından klinikte yapıldı. Poliklinik hastaları ilk 6 saat uygulama odasında tutuldu, bundan sonra gelişen sorunlar ise ertesi gün aileden öğrenildi. Klinikte yatan hastaların vital bulguları hemşire ve doktor tarafından izlendi.

Tablo 1. MDD kombinasyonu uygulanan olgular ve aldıkları kemoterapi

	Çalışma Grubu Olgu (uygulama)	Kontrol Grubu Olgu (uygulama)	Toplam Olgu (uygulama)
n	30(67)	9(14)	39(81)
E/K	19/11	6/3	25/14
Yaş	7.6(2-15)	7.5(4-14)	7.5(2-15)
Lösemi	22	7	29
Lenfoma	2	-	2
Solit tümör	4	2	6
AHA/ITP	2	-	2
CTX-İFS	19	8	27
ARA-C	13	3	16
ADR-DAU	14	-	14
IVIG	10	-	10
CPDD	4	3	7
Act.D	4	-	4
Ampho.B	3	-	3

Çalışmaya tedaviden en az 10-12 saat önce hiçbir antiemetik, antiallerjik ve antihistaminik ilaç almamış olan olgular alındı. Tedavi uygulaması sonrası ilk 6 saat hastaların hiçbir şey yiyip, içmemelerine dikkat edildi. Çalışmada 50ml. serum fizyolojik içine konulan metoklopramid (1mg/kg/doz), deksametazon (0.5mg/kg/doz), difenhidramin (3mg/kg/doz)'dan oluşan koruyucu sıvı tedavi uygulamasından 15 dakika önce ve tedavi uygulamasından 1.5 saat olmak üzere 2 kez kullanıldı. Hastalarda görülen bulantı, kusma, baş ağrısı, uyuklama ve diğer etkiler (gaita sayısı, ekstrapiramidal bulgular gibi) tedaviden 15 dakika evvel tedavi alırken ve tedaviden 1/4, 1/2, 1, 1.5, 2, 3.4 saat ve 1 gün sonra izlenerek ve sorularak kaydedildi.

Kontrol grubuna alınan olgulara ise tedaviden 15 dakika önce ve tedaviden 1.5 saat sonra sadece 50ml. serum fizyolojik 15 dakika süreyle perfüze edildi. Bunlarda ilk 6 saat antiemetik, antiallerjik, antihistaminik kullanılmadı. Aşırı yan etki görülenlere 6. saatten sonra

gereken ilaçlar kullanıldı. Hiçbir olgu aşırı yan etki nedeniyle çalışmadan çıkartılmadı.

BULGULAR:

Tablo 2. Uygulanan MDD kombinasyonu sonuçları:

	BAŞARILI		BAŞARISIZ		T O P L A M	
	Çalışma-Kontrol Grubu		Çalışma-Kontrol Grubu		Çalışma-Kontrol Grubu	
Olgu No	15	3	15	6	30	9
Lösemi	12	3	10	4	22	7
Lenfoma	-	-	2	-	2	-
Solit tm	1	-	3	2	4	2
AHA/ITP	2	-	-	-	2	-
Uygul.No	44	5	23	9	67	14
CTX-IFS	9	1	10	7	19	8
ADR-DAU	10	-	4	-	14	-
ARA-C	7	3	6	-	13	3
IVIG	10	-	-	-	10	-
CPDD	3	1	1	2	4	3
Act.D	4	-	-	-	4	-
Amph.B	1	-	2	-	3	-
%	65.7	35.8	34.3	64.2	100	100
E/K	2/6	3/0	10/5	3/3	19/11	6/3

Metoklopramid (M), difenhidramin (D) ve deksametason (D) kombinasyonu 30 olguda 67 kemoterapi uygulamasında kullanıldı. 15 olguda (%50), 43 kemoterapi uygulamasında MDD kombinasyonu başarılı oldu (%65.7) ve kemoterapatiklerin istenmeyen yan etkileri görülmeydi. Diğer 15 olguda 24 uygulamada ise (%34.3) etkili olmadı. MDD kombinasyonu en fazla 14 Adriamisin (ADR)-Daunomisin (DAU) uygulamasının 10'unda (%74.4), 10 intravenöz immünooglobulin (IVIG) uygulamasının 10'unda (%100), 4 cis-platin (CPDD) uygulamasının 3'ünde başarılı oldu. Başarı sitarabin (ARA.C) uygulamalarında %52.8, siklofosfamid (CTX)-İfosfamid (IFS) uygulamalarında %47.3 bulundu. Hastalıklara göre MDD kombinasyonunun etkinliği olgu sayısının homojen dağılmaması nedeniyle yeterince belirlenemedi. Çalışmaya alınan 19 erkeğin 9'unda (%47.3), 11 kızın 8'sinde (%54.5) MDD kombinasyonu etkili oldu. 0-5 yaş arası 15 olgunun 4'ünde, 6-11 yaş arası 15 olgunun 9'unda (%60.0) ve 11 yaşından büyük 5 olgunun 2'sinde başarılı olundu.

Kontrol grubu: Çalışmada 9 olguda 14 kemoterapi uygulamasında plasebo kullanıldı ve psikolojik faktörlerin önemi, MDD kombinasyonunun etkinliği araştırıldı. 3 ARA.C, 1 CTX, 1CPDD (toplam 5) uygulamada plasebo ile (%35.8) başarı elde edildi. 9 uygulamada (%64.2) ise başarısız kalındı. 4 uygulamada yan etkiler ağır seyretti. Plasebo ile başarısız salınan uygulamaların 7'sinde CTX, 2'sinde CPDD kullanılmıştır. Bu gruptaki 6 erkek hastanın 3'ünde, 3 kız hastanın ise hepsinde başarısız kalındı.

Toksisite: MDD Kombinasyonuyla yapılan 67 kemoterapi uygulamasının 46'sında %68.5 sedasyon, terleme, huzursuzluk görüldü. 24 uygulamada (%35.8), sedasyon ve terleme, 19 uygulamada (%20.3) ise sadece sedasyon, 1'er uygulamada ise terleme ve huzursuzluk, kontrol grubundaki 14 uygulamanın 4'ünde (%26.15) halsizlik, bulme ve sedasyon görüldü.

Önceki uygulamalardan hastaların edindikleri tecrübenin, psikojen yolla hastalara kemoterapi uygulanırken yan etkilerin görülmesinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. İyi bir kombinasyona rağmen psikolojik olarak da hastanın hazırlanması gerekir. Çalışmamızda plasebo kullanılarak yapılan 14 kemoterapi uygulamasından %35.8'inde yan etki görülmemesi bunu göstermektedir. Bunun yanında kemoterapötiklerin yan etkisinin giderilmesinde önceden reaksiyon görülen 23 uygulamada MDD ile, %56.5 uygulamada reaksiyon görülmemesi bu kombinasyonunun etkinliğini göstermektedir.

MDD rejimi özellikle çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapötiklerin neden olduğu istenmeyen ve birçok metabolik, travmatik ve psikolojik soruna yol açan, yan etkilerin giderilmesinde etkin, güvenilir, kullanımı basit koruyucu bir birleştirmedir.

TARTIŞMA: Hemato-Onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok kemoterapötik ağır, hayatı tehdit edici reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu reaksiyonların ön sırasını bulantı kusma ve allerjik reaksiyonlar alır. Solunum sıkıntısı, bronkospazm, anafilaksi, hipo ve hipertansiyon, bulantı-kusma, ateş, baş ağrısı, deri döküntüleri, ağır organik ve pisişik hasarlara neden olur(5,6,8-10).

İstenmeyen yan etkilerin görülmesi hastalığa ve kullanılan kemoterapötiklere göre değişiklik gösterir. Başta cis. platin (CPDD), siklofosfamid (CTX) ve adriamisin (ADR) olmak üzere kemoterapötiklerin hemen hemen tümünün uygulanmasından bulantı-kusma görülebilir. Bulantı-kusma; metabolik değişikliklerin yanında özofagus yırtılmaları, malnütrasyon ve hastanın sonraki tedaviyi reddetme isteği nedeniyle sistemik yaklaşımlarla tedavi edilmelidir(1,2,4,7,8,11).

Kemoterapötiklerin arasında CPDD %20 olguda aşırı duyarlık reaksiyonlarına neden olan en önemli ilaçtır. Nitekim %5 olguda fatal olabilir(9). Antitümör antibiyotikler (ADR, bleomisin (BLM), daktinomisin (Act.D) ise febril reaksiyonlara, solunum sıkıntısı, dalginlık ve hipotansiyona neden olurlar(9,10). Epipotofillinler hafif seyretmesine rağmen her tür allerjik reaksiyona neden olabilirler. Son yıllarda sıkça kullanılan intravenöz immünoglobulin (IVIG), vankomisin ve anfoterisin. S gibi antibiyotiklerde benzer yan etkileri olan ilaçlardır. Kemoterapötiklerin önemli yan etkileri nedeniyle bu ilaçlar doktor denetiminde, klinikte, gerekirse test dozları kullanıldıktan sonra uygulanmalıdır. Uygulama öncesi ve esnasında hastanın tüm vital bulguları değerlendirilmeli, reaksiyonların ve yan etkilerin uygulama sonrası ilk 15 dakikada gelişebileceği hatırlanarak, hasta gözlem altında tutulmalıdır.

Gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde kemoterapötiklerinin yan etkilerini azaltmak amacıyla, fenotiazinler, metoklopramid, skopolamin, nalloperidol, lorazepam, tetrahidrokannabinol, sekobarbital, klorpromazin, deksametason kullanılmaktadır(3,8,12,15). Kemoterapötiklerin farklı mekanizmalar üzerinden yan etkilere neden olmalarından ötürü son yıllarda bu ilaçların kombine kullanılmaları giderek yaygınlaşmıştır (5,7,14,16).

Kemoterapötiklere bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla kullanılacak kombinasyonun yanında uygulanacak ilaçların dozları, doz aralıkları ve uygulama yolu açısından fikir birliği sağlanamamıştır (5,6). Önceleri radyasyona bağlı kusmaları önlemede kullanılan metakloranit daha sonra kemoterapiye bağlı yan etkileri gidermede de kullanılmaya başlanmıştır(15). Metoklopramid; merkezi sinir sisteminde dopamin blokajı yaparak ve kemoreseptör trigger zonu süprese ederek kusma bulantı gibi yan etkileri giderirken, ekstrapiramidal reaksiyonlara ve

gastro-intestinal motiliteyi artırarak diyareye neden olur. Bu etkiler çocuklarda daha fazla görülür(3,12,14,15). Metoklopramitin bu yan etkilerini gidermek ve ilave antiemetik-antiallerjik etkilerinden yararlanmak için difenhidramin ve deksametazonun kombine kullanılması günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır(3,5,6).

Kemoterapatlara bağıli yan etkileri gidermek amacıyla MDD kombinasyonu ilk kez Kris ve ark. tarafından eriskinlerde kullanılmıştır(5). Çalışmamızda bu kombine rejim, dozları düzenlenerek çocukluk çağında kemoterapatlara bağıli yan etkilerin giderilmesinde kullanılmıştır. İlaçların plazmada uzun süre etkili konsantrasyonda bulunması daha etkili olacağından MDD rejimi tedaviden 15 dak. evvel ve tedaviden 1.5 saat sonra 2 kez uygulandı. MDD rejimi ile çalışmamızda %55.7 uygulamada başarılı olundu. Benzer uygulamasıyla Kris ve ark.(5) %55-60 olguda, Richards ve ark.(16) %72, Marshal ve ark.(6) %77 olguda başarı sağlandığını bildirmişlerdir.

Deksametazonun uzun süreli etkisi nedeniyle 2.kez verilen MDD kombinasyonu sırasında sadece MD bulunması yeterli olabilecektir. Nitekim Kris ve ark.da(5). deksametazonun 1 kez kullanılmasının yeterli olduğu kanastindedirler.

Kemoterapiye bağıli bulantı-kusma ve diğer sorunların adolesanlarda ve kızlarda daha fazla olduğu bildirilmekle beraber, yaşın önemli olmadığını bildirenlerde vardır(13). Çalışmamızda 11 yaştan büyük olgular az olduğundan bu konuda yorum yapmak için geniş gruplara ihtiyaç vardır. Ayrıca cinsler arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Kemoterapatliler arasında bulantı-kusmaya neden olan ilaçların en önemlileri; CPDD, CTX, metkloreタミン ve ADR'dir. CPDD, VP16, ADR, BLM, IVIG ve amfoterisin. E allerjik reaksiyonların en sık görüldüğü ilaçlardır. İdeal bir antiemetik-antiallerjik kombinasyon öncelikle bu ilaçların yol açtığı sorunların önlenđi kombinasyonudur(7,8,10,16).

Çalışmamızda en başarılı etki 10 IVIG uygulamasından 10'unda da ilaca bağıli reaksiyon görülmemesiyle elde edildi. 14 ADR, DAV uygulamasında %71.4, 13 ARA.C uygulamasında %53.8 olarak sağlandı. Ayrıca CPDD uygulamasının 3'ünde, 4 Act.D uygulamasının tümünde de oldukça başarı olundu. Aynı dönemde plaseboyla yapılan 8 CT ve 3 CPDD uygulamasının sadece 1'inde reaksiyon görülmemesiyle kıyaslandığında, MDD rejiminin bu kemoterapatlilerin uygulamasında da yararlı olduğu görüldü.

Terrin ve ark(3) metoklopramit-difenhidramin ile ancak %50-55 olguda kusmaları orta derecede önlediler. Marshal ve ark.(6) klorpromazinle %19 uygulamada, Meyer ve ark.(7) metoklopramit-deksametazon ile %40, metoklopramit-deksametazon- skopolaminle % 69

uygulamada, Richards ve ark.(16) secobarbital- klorpromazine %17, MDL ile %72 başarı sağladılar.

Kemoterapötiklerin yan etkilerini gidermek için kullanılan ilaçların yan etkileri bunların tek tek kullanılmalarını kısıtlamıştır. Kombine kullanımlarda önemli yan etkiler görülmemesine rağmen sedasyon, terleme, ishal gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Sık görülen sedasyonu Richard ve ark., Marshal ve ark. antiemetik etkinin bir parçası olarak vurgulamaktadırlar(6,16). Nitekim Marshal ve ark.(18) çalışmalarında antiemetik ve sedatif etkiyi aynı oranda bulmuşlardır.

Çalışmamızda başarı %65.7, sedasyon ise %68.5 uygulamada görüldü. Bunun yanında plasebo verilen kontrol uygulamalarında da %28.5 oranında sedasyon görülmesi, bu tip yan etkilerin sadece MDL kombinasyonu ile açıklanamayacağını, buna çocuğun performans skalasının ve önceki aktivitesinin de etkili olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Whitehead, VM.: Cancer treatments needs better antiemetics. *N Engl J Med* 1975; 293: 199-200.
2. Enck, RE., Mallory-Weiss lesion following cancer chemotherapy. 1977; *Lancet* 2: 927-8..
3. Terrin, BN., Mc Williams, NB., Maurer, HM.: Side effects of metoclopramide as an antiemetic in childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr* 1984; 104: 138-140.
4. Doigın, M.J., Katz, ER., Mc Ginty, K., Siegel, SE.: Anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patient. *Pediatrics* 1985; 75: 547-552.
5. Kris, MG., Gralla, RJ., Tyson, LB. et al.: Improved control of cis-platin induced emesis with high-dose metoclopramide and with combinations of metoclopramide, dexamethasone, and dephenhydramine. *Cancer* 1985; 55: 527-34.
6. Marshall, G., Kerr, S., Vowels, M., et al.: Antiemetic therapy for chemotherapy-induced vomiting: Metoclopramide, benzotropine, dexamethasone, and lorazepam regimen compared with chlorpromazine alone. *J Pediatr* 1985; 115: 156-60.
7. Mayer, RR., O'Nara, V., Riedenberg, MM.: A controlled clinical trial of the addition of transdermal scopolamine to a standart metoclopramide and dexamethasone antiemetic regimen. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1994-7.
8. Le, Baron., Zeltzer, LK., Le Baron, C., et al.: Chemotherapy side effect in pediatric oncology patients: Drugs, age, and sex as risk factors *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 263-8.
9. Weiss, RB., Bruno, S.: Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann Intern Med* 1981; 94: 66-72.

11. Hillner, BE., Smith, T.J.: Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node negative breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 160-6.
12. Hanks, GW.: Why do cancer patients vomit. In: *Cancer Chemotherapy and Selective Drug Development*. Ed.: Harrap KR, Dawis, W., AH., Martinus-Nikhoff Pub. Boston 1984; 173-5.
13. Lansky, SB., Smith, SD., Cairns, NU., Cairns Jr GE.: Psychological correlates of compliance. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5: 87-92.
14. Peroutka, SJ., Snyder, SH.: Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet* 1982; 1: 658-9.
15. Strum, SB., Mc Dermid, JE., Opfell, RW., Riech, LP.: Intravenous metoclopramide an effective antiemetic in cancer chemotherapy. *JAMA* 1982; 247: 2683-6.
16. Richards, PD., Flaum, MA., Bateman, M., et al.: The antiemetic efficacy of secobarbital and chlorpromazine compared to metoclopramide, diphenhydramine and dexamethasone. *Cancer* 1986; 58: 959-62.